

melhor metodologia para capitalizar credibilidade em relação ao benefício para essas crianças se o hipotireoidismo subclínico materno estiver sob um enfoque terapêutico.

**CARLOS ALBERTO MAGANHA**

**ANDRÉIA DAVID SAPIENZA**

**MARCELO ZUGAIB**

#### Referências

1. Kilpatrick S. ACOG Practice Bulletin No. 32: thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:387-94.
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
3. Gliouer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10:871-87.
4. Klein RZ, Mitchell ML. Maternal hypothyroidism and cognitive development of the offspring. *Endocrinol Metab* 2002; 14:443-6.
5. Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol* 2000; 165:1-8.

#### *Pediatria*

## QUE EVIDÊNCIAS TEMOS PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL INICIAL ENTRE PNEUMONIA BACTERIANA E VIRAL?

Tradicionalmente, utilizamos alguns dados de padrão radiológico em cotejo com dados clínicos e laboratoriais, para diferenciarmos entre etiologia viral e bacteriana, bem como entre os diferentes agentes desta última. Assim, padrões alveolares, leucocitose e taquipnéia aceitamos como evidências muito fortes de processos bacterianos. A par, o encontro de derrame pleural e pneumatoceles é considerado “a priori” como etiologia estafilocócica. E, assim orientados, fazemos a escolha da terapêutica empírica inicial e introduzimos os antimicrobianos.

Essas certezas, entretanto, devem passar por uma reflexão. Assim, acumulam-se na literatura evidências de que

aproximadamente metade dos casos que se apresentam com padrão intersticial, tem etiologia bacteriana, enquanto 1/3 dos casos com infiltrado alveolar tem etiologia viral. Tem-se mostrado também formas complicadas de pneumonia pneumocócica, com a presença de derrame pleural e pneumatoceles, e alguns sorotipos, como o sorotipo 1, causando mais quadros com complicação, não havendo relação nesse fato com a presença de resistência bacteriana. De outra parte, a presença de sinais clínicos de infecção de vias aéreas associado com febre e principalmente taquipnéia, critério adotado pela OMS para o diagnóstico de pneumonia, à luz de uma avaliação mais acurada, mostra que a grande maioria (94%) dos casos assim selecionados tem raio x de tórax normal e evidências de asma. Ainda, a utilização tradicional da determinação da velocidade de hemossedimentação e contagem de leucócitos para inferir presença de infecção bacteriana tem muito baixa sensibilidade e especificidade para estabelecer o diagnóstico diferencial entre pneumonia viral e bacteriana.

Sobram-nos o marcador de fase aguda de resposta inflamatória, proteína C reativa, com muita sensibilidade e pouca especificidade e a procalcitonina que, quando usando um limite de corte de  $1\mu\text{g/l}$  como padrão, é mais sensível e específica, com forte valor preditivo positivo e negativo para o diferencial entre infecção bacteriana e viral.

Dessa forma, fica evidente que o padrão radiológico, características de evolução, padrão de apresentação e técnicas laboratoriais usuais, são evidências fortes, quando analisados isoladamente, para fazermos diferencial entre processo bacteriano e viral, e nessa base introduzir uma terapêutica mais agressiva.

**EVANDRO R. BALDACCI**

#### Referências

1. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84(4):332-6.
2. Heffelfinger JD, Davis TE, Gebrian B, Bordeaux R, Schwartz B, Dowell SF. Evaluation of

children with recurrent pneumonia diagnosed by World Health Organization criteria. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(2):108-12.

3. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57(5):438-41.

4. Tan TQ, Mason EO, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*, 2002; 110(1 Pt 1):1-6.

5. Hein SN, Lotufo JPB, Baldacci ER, Okay Y, Manissadjian A. Pneumonia pneumocócica de evolução atípica em crianças. *Pediatria (São Paulo)* 1991; 13:(3/4):81-3.

#### *Emergência e Medicina Intensiva*

## PROTEÍNA C ATIVADA HUMANA RECOMBINANTE NA SEPSE: QUANDO INDICAR?

Após duas décadas de imensos recursos gastos em pesquisa com aproximadamente 20 candidatos à terapêutica da sepse, finalmente uma droga alcançou o sucesso. Baseado nos resultados do Estudo PROWESS<sup>1</sup>, a drotrecogina alfa (ativada), ou proteína C ativada humana recombinante (Xigris®, Eli Lilly), reduziu significativamente a mortalidade em 28 dias nos pacientes com sepse grave tratados com a medicação durante 96 horas em relação ao grupo placebo (24,7% vs. 30,8%,  $p=0.005$ ).

Análises subseqüentes da eficácia e custo-efetividade<sup>2</sup> nos diversos subgrupos determinaram que, desde novembro de 2001, o FDA (Food and Drug Administration) aprovasse a utilização da drotrecogina alfa ativada para o tratamento de pacientes com sepse grave com alto risco de morte, discriminado pelo ‘score’ APACHE II  $\geq 25$  antes do início da infusão.

Como o estudo mostrou que o tratamento é associado com aumento do risco de sangramentos ( $p=0.06$ ), a indicação deve ser precisa, minimizando o risco dos efeitos adversos, algumas vezes fatais.

A indicação da droga deve preencher diversos critérios e muitas são as contra-indicações, já que diversas situações, aparente-

mente de alto risco, não foram avaliadas e, portanto, excluídas dos estudos com a drotrecogina alfa ativada.

O paciente tem que ter infecção conhecida ou suspeita, evidenciada por um ou mais dos sinais a seguir: cultura positiva; presença de leucócitos em fluido corporal normalmente estéril; víscera perfurada; evidência clínica (escarro purulento) ou radiológica de pneumonia e síndromes com alta probabilidade de infecção (ex: colangite ascendente). Pelo menos três critérios a seguir devem estar presentes: temperatura central  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ou  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ; frequência cardíaca  $> 90$  bpm; frequência respiratória  $> 20$  ipm ou  $\text{PaCO}_2$  mmhg ou necessidade de ventilação mecânica e leucócitos totais  $\geq 12000$  células/mm<sup>3</sup> ou  $\leq 4000$ /mm<sup>3</sup> ou mais que 10% de formas imaturas.

Quanto à disfunção de órgão ou sistema, o paciente deve ter pelo menos uma: a) cardiovascular – PA sistólica  $\leq 90$  mmhg ou PA média  $\leq 70$  mmhg por pelo menos 1 hora, mesmo após ressuscitação volêmica ou necessidade de droga vasopressora para manter PA acima dos valores citados; b) respiratório –  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  ou  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  na presença de outra disfunção orgânica; c) renal – diurese  $< 0,5\text{ml/kg/h}$  por pelo menos uma hora, após ressuscitação volêmica; d) hematólogo – plaquetas  $< 80000/\text{mm}^3$  ou com queda de 50% ou mais nos últimos três dias; e) Acidose metabólica: pH  $< 7,30$  ou excesso de base (BE)  $< -5$  mEq/L com lactato plasmático  $> 1,5$  vezes o limite normal do laboratório local.

De acordo com o estudo, a primeira disfunção orgânica não pode existir há mais de 24 horas no momento da indicação e o início da infusão não pode ultrapassar 24 horas após preencher os critérios de inclusão, portanto o tratamento inicia-se com menos de 48 horas de estabelecimento da disfunção de órgão ou sistema.

O tratamento inicia-se apenas quando o paciente estiver internado na UTI, desde que não exista nenhuma contra-indicação ou situação que não foi avaliada nos estudos como listadas a seguir: idade  $< 18$  anos; peso  $> 135\text{kg}$ ; gestantes e em amamentação; sangramento interno ativo; trombocitopenia grave ( $< 30000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>); traumatismo craniano com necessidade de internação, neurocirurgia intracraniana ou medular recente ( $< 2$  meses); AVC recente ( $< 3$  meses); presença de cateter peridural; trauma com risco de sangramento grave; neoplasia intracraniana; malformação vascular ou aneurisma intracraniano; expectativa de vida  $< 28$  dias (doença terminal ou neoplasia refratária a tratamento) ou decisão do paciente ou familiar de não instituir tratamentos invasivos; hipersensibilidade conhecida à droga ou componentes; hemorragia digestiva há menos de 6 semanas, exceto quando houve cirurgia corretiva; paciente submetido a trombólise há menos de três dias, exceto para desobstrução de cateteres; diátese hemorrágica ou doença de hipercoagulabilidade (deficiência de proteína C ou S, síndrome antifosfolípide) conhecida; pancreatite aguda sem suspeita

de infecção associada; pós-transplante de medula óssea, pulmão, fígado, pâncreas ou intestino delgado; insuficiência renal crônica dialítica; HIV positivo com  $\text{CD4} \leq 50$  células/mm<sup>3</sup>; pacientes operados sob anestesia geral ou bloqueio raquimedular há menos de 12 horas, paciente com sangramento pós-operatório; doença hepática grave (hipertensão portal, cirrose, icterícia crônica); administração de AT III ( $> 10000\text{U}$ ) há menos de 12 horas; AAS ( $> 650\text{mg/dia}$ ) há menos de três dias, heparina não-fractionada para evento trombótico ativo há menos de 8 horas, heparina de baixo peso molecular em dose maior que a profilática recomendada há menos de 12 horas, warfarin e inibidor IIb/IIIa há menos de sete dias da infusão da droga; forte suspeita ou quadro documentado de trombose venosa profunda ou TEP há menos de três meses.

Estudos para avaliar a segurança e eficácia do tratamento com drotrecogina alfa ativada em pacientes com sepse e doença menos grave (APACHE II  $< 25$ ) estão em andamento.

**IDAL BEER**

#### Referências

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699-709.
2. Manns BJ, Lee H, Doig CJ. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med 2002; 347:993-1000.