

Proteína C Ativada no Tratamento de Recém-Nascido com Sepses, Choque e Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas. Relato de Caso e Revisão de Literatura*

Activated C Protein in the Treatment of a Newborn with Sepsis, Shock and Multiple Organ Dysfunction Systems. Case Report and Literature Review.

Flávia Carolina Davini Georgetti¹, Gisela de Rezende Eugênio².

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A sepse grave representa a síndrome de resposta inflamatória sistêmica resultante de uma infecção, na presença de disfunção cardiovascular, síndrome do desconforto respiratório agudo ou duas ou mais disfunções orgânicas. Embora a mortalidade atribuída à sepse em crianças tenha sido reduzida de maneira significativa nas últimas décadas, a incidência de óbitos em recém-nascidos permanece elevada (20% a 40%), a despeito dos avanços em cuidados intensivos. O objetivo deste estudo foi descrever o caso de um recém-nascido com sepse, choque e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) que se beneficiou do uso da proteína C ativada.

RELATO DO CASO: Recém-nascido prematuro, do

sexo masculino, nascido de cesariana em decorrência de ruptura prematura de membranas e sofrimento fetal agudo. Internado na UTI-Neonatal por insuficiência respiratória aguda secundária à pneumonia intra-útero. Recebeu assistência ventilatória, surfactante pulmonar exógeno e antibioticoterapia precocemente, evoluindo, no entanto, com hipertensão pulmonar persistente e choque. Houve difícil controle do quadro infeccioso, a despeito de ajustes no esquema de antibioticoterapia, evoluindo com DMOS. No 28º dia, foi iniciado o uso da proteína C ativada. O paciente evoluiu favoravelmente à medicação, com resolução das disfunções orgânicas e ausência de sangramentos.

CONCLUSÕES: A proteína C ativada não pode ser prescrita de maneira rotineira no tratamento de recém-nascidos com sepse grave. No caso relatado, no entanto, acredita-se que ela tenha contribuído para a resolução das disfunções orgânicas apresentadas pelo paciente.

Unitermos: Proteína C, Recém-Nascido, Sepses.

1. Médica Assistente das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal dos Hospitais Santa Elisa e Universitário (Faculdade de Medicina de Jundiaí); Professora Colaboradora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí; Título de Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica.

2. Coordenadora das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal dos Hospitais Santa Elisa e Universitário (Faculdade de Medicina de Jundiaí); Professora Colaboradora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí; Título de Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica.

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Santa Elisa, Jundiaí, SP.

Apresentado em 31 de agosto de 2006
Aceito para publicação em 09 de novembro de 2006

Endereço para correspondência:
Dra. Flávia C. D. Georgetti
Avenida Francisco Pereira de Castro, 761/101.
Anhangabaú
13208-110 Jundiaí, SP.
Tel: (11) 9974-9152 e (11) 4586-5974
E-mail: fgeorgetti@uol.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2006

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Severe sepsis represents the systemic inflammatory response resulting from an infection, associated with one of the following: cardiovascular organ dysfunction, acute respiratory distress syndrome or two or more organ dysfunctions. Although the mortality rate from sepsis in children has steadily decreased in the last decades, the mortality rate in newborns remains high (20% to 40%) despite the development in intensive care. The authors describe a newborn who suffered from sepsis, shock and multiple organ dysfunction syndromes (MODS) that recovered after the administration of activated C protein.

CASE REPORT: A premature newborn underwent cesarean section because of a premature rupture of

membranes and acute fetal distress. The newborn developed acute respiratory distress due to intrauterine pneumonia and was taken to the Neonatal Intensive Care Unit. The patient was given mechanical ventilation, exogenous pulmonary surfactant and antibiotics early in the treatment. Nevertheless, he developed persistent pulmonary hypertension and shock. The control of the infection was difficult, despite the adjustment of the antibiotics, resulting in the development of MODS. On the 28th day, activated C protein was given to the patient. The administration of the drug was successful and the patient recovered from the organ dysfunction without bleeding.

CONCLUSIONS: The activated C protein can't be recommended as a routine in the treatment of newborns with severe sepsis. However, in this case, it contributed to the recovery of the organ dysfunctions presented by the patient.

Key Words: Newborn, Protein C, Sepsis.

INTRODUÇÃO

A sepse representa a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) resultante de uma infecção. Recentemente, novos parâmetros foram determinados para a definição de SIRS na população pediátrica. A sepse grave corresponde à SIRS na presença de: disfunção cardiovascular, síndrome do desconforto respiratório agudo ou duas ou mais disfunções orgânicas¹.

Embora a mortalidade atribuída à sepse em crianças tenha sido reduzida de 97% na década de 1960² para 9% no início da década de 1990³, a sepse grave permanece uma das principais causas de mortalidade em crianças^{4,5}. Entre os recém-nascidos, em decorrência da imaturidade de seu sistema imunológico^{6,7}, os dados são mais preocupantes. Estima-se que, em todo o mundo, 1,6 milhões/ano de recém-nascidos morram em decorrência de infecção⁸. A incidência de infecções entre eles permanece alta, mesmo em países desenvolvidos, com média de 2,2 a 8,6 casos /1.000 nascidos vivos⁹. Procedimentos invasivos, o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos e o aumento da sobrevivência de recém-nascidos de muito baixo peso têm contribuído para o aumento da incidência de sepse neonatal^{9,10}. A sua mortalidade permanece entre 20% e 40%, a despeito do uso de antibióticos de amplo espectro e de todos os avanços em cuidados intensivos¹¹⁻¹³.

O avanço do conhecimento da fisiopatologia da sepse permitiu que novos medicamentos fossem observados

como coadjuvantes no tratamento da sepse grave. Em novembro de 2001, a drotrecogina alfa, uma forma de proteína C ativada (PCA) recombinante humana, tornou-se a primeira medicação a ser aprovada pelo FDA para a redução da mortalidade em adultos com sepse grave e elevado risco de óbito¹⁴.

Neste momento, ainda não existe autorização do FDA para a utilização da medicação em crianças. Entretanto, alguns estudos têm demonstrado possíveis benefícios do seu uso nestes pacientes^{15,16}.

O objetivo deste estudo foi descrever o caso de um recém-nascido que se beneficiou do uso da PCA no tratamento de sepse, que evoluiu para choque e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS).

RELATO DO CASO

Recém-nascido prematuro (36 semanas e 3 dias), do sexo masculino, nascido de cesariana em decorrência de ruptura prematura de membranas e sofrimento fetal, com índice de Apgar 7/9, pesando 3240 g. Internado na UTI-Neonatal por insuficiência respiratória aguda, com necessidade de assistência ventilatória. A radiografia de tórax foi compatível com pneumonia intra-útero, sendo prescritos ampicilina, amicacina e surfactante pulmonar exógeno (SPE). O hemograma revelou neutropenia (NT: 2494) e desvio à esquerda (I/T: 0,22). Desenvolveu sinais de hipertensão pulmonar persistente (HPPRN) e choque. Recebeu quatro doses de SPE, milrinona como coadjuvante no tratamento da HPPRN e dopamina. No 4º dia de vida, houve piora hemodinâmica com necessidade do aumento da dopamina, desenvolvimento de oligoanúria e acidose metabólica grave. A antibioticoterapia foi modificada para oxacilina e ceftriaxona, iniciada restrição hídrica e furosemida. Instalada diálise peritoneal com normalização do débito urinário. No 8º dia de vida, o paciente apresentou coagulação intravascular disseminada (CIVD) com hemorragia pulmonar, recebendo concentrado de hemácias, plaquetas e plasma fresco congelado. Trocada a antibioticoterapia para vancomicina e cefepima. No 10º dia, iniciado o uso de anfotericina B (PLT: 89.000/mm³). Hemoculturas negativas. No 12º dia, desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva, em decorrência de persistência do canal arterial, recebendo dobutamina, ibuprofeno e furosemida. O paciente manteve sinais de disfunção respiratória (PaO₂/FiO₂ < 200) e cardiovascular. No 18º dia de vida foi trocado cefepima por meropenem por sinais de bacteremia. Apresentou novamente CIVD e sangramento do trato

gastrointestinal.

No 28º dia de vida, pela manutenção de disfunção ventilatória, necessidade do uso de dobutamina, neutropenia (NT: 696), disfunção hematológica (PLT: 78.000/mm³) e hepática (BT: 22,5 mg/dL BD: 16,5 mg/dL e ALT: 87 U/L) foi iniciado o tratamento com a proteína C ativada (Xigris[®]) após o consentimento, por escrito, dos pais. A medicação foi administrada na dose de 24 µg.kg⁻¹.min⁻¹, durante 96 horas. Havia recebido vancomicina durante 14 dias, estava em uso de anfotericina B (D14) e meropenem (D6).

Houve melhora ventilatória e hemodinâmica após o uso da medicação, com redução da ventilação e suspensão da dobutamina após quatro dias. Houve redução da bilirrubina e normalização do hemograma (NT: 9922, I/T: 0,02 e PLT: 255.000/mm³). Após oito dias, o paciente foi extubado, permanecendo estável sob CPAP nasal. O uso de oxigênio foi suspenso no 48º dia, sendo iniciado aleitamento materno. O paciente não apresentou sangramento durante o uso da PCA. O ultra-som trans-fontanela demonstrou discreta hidrocefalia e não revelou alterações no parênquima cerebral. Houve normalização das provas de função hepática. O paciente recebeu alta hospitalar no 55º dia de vida.

DISCUSSÃO

A ativação da cascata de coagulação na sepse grave resulta em CIVD, com elevação do tempo de protrombina, aumento do TTPA e decréscimo da contagem de plaquetas em menos de 5% dos pacientes¹⁷. No entanto, a sepse grave quase sempre produz uma coagulopatia subclínica, que se manifesta pelo aumento dos níveis de D-dímero e pela alteração do sistema da proteína C¹⁸. Muitos estudos têm demonstrado que adultos e crianças com sepse grave apresentam deficiência adquirida de proteína C, estando diretamente relacionada com a gravidade do quadro clínico e com o aumento dos riscos de morbidade e mortalidade.

A proteína C (PC) é uma glicoproteína dependente da vitamina K sintetizada pelos hepatócitos e liberada na corrente sanguínea, sob a forma de um zimogênio inativo. Na presença do receptor endotelial de proteína C, o zimogênio é convertido em sua forma ativa (PCA) através da interação com o complexo trombina-trombomodulina^{19,20}. Uma vez que a fisiopatologia da sepse consiste em interação complexa entre os sistemas de inflamação e coagulação, a eficácia da PCA na sepse grave resulta da combinação de suas propriedades anti-inflamatória, antitrombótica e pró-fibrinolítica^{19,21-25}.

Na década de 1980, Taylor e col. obtiveram informações preliminares para a compreensão do papel da PCA na sepse. Demonstraram que a infusão de PCA exógena preveniu a diminuição dos níveis de fibrinogênio quando doses letais de *E. coli* eram administradas a babuínos²⁶. Na década de 1990, Leclere e col. demonstraram que a deficiência de PC em crianças com púrpura infecciosa grave estavam associada à CIVD, choque e óbito²⁷. Mesters e col. descreveram resultados semelhantes em pacientes neutropênicos em decorrência de quimioterapia com sepse grave e descobriram que os níveis de PC declinam antes do desenvolvimento dos sinais de resposta inflamatória sistêmica e choque²⁸. Recentemente, Macias e Nelson relataram que a deficiência de PC esteve associada com óbito precoce em decorrência de choque refratário e DMOS²⁹. Finalmente, os pacientes com sepse grave também apresentam redução significativa em sua capacidade em converter a PC em sua forma ativada em decorrência da redução da expressão de trombosmodulina e do receptor de proteína C nas células endoteliais. Faust e col. descreveram a não detecção de PCA em duas crianças com meningococemia fulminante que receberam PC não ativada³⁰⁻³².

A partir do ano de 2000, uma série de estudos clínicos foi iniciada com o objetivo de se determinar a segurança e a eficácia da PCA como coadjuvante no tratamento de pacientes com sepse grave.

No PROWESS, Bernard e col. observaram o impacto da PCA sobre a taxa de mortalidade no 28º dia de 1690 pacientes adultos com baixo risco de sangramento e pelo menos uma disfunção orgânica relacionada à sepse¹⁸. A proteína C ativada, na dose de 24 µg.kg⁻¹.h⁻¹ durante 96 horas³³, foi administrada a 850 pacientes e 840, receberam placebo. O uso da PCA determinou redução absoluta de 6% e redução relativa de 19% na taxa de mortalidade no 28º dia. Entre os pacientes tratados com a medicação, a taxa de mortalidade foi significativamente menor (24,7%), quando comparado à taxa de mortalidade do grupo placebo (30,8%) (p = 0,005), determinando a interrupção precoce do estudo. Vincent e col. observaram que, entre os pacientes tratados com PCA, o desenvolvimento de falência orgânica ocorreu mais tardiamente e a recuperação dos quadros de choque e falência respiratória, mais rapidamente, confirmando os resultados obtidos em modelos experimentais^{34,35}. A incidência de sangramento grave foi de 3,5% nos pacientes que receberam a PCA e 2% no grupo placebo (p = 0,06). Os pacientes com escore de APACHE II < 25 apresentaram menor benefício com

o uso da medicação, resultando na recomendação pelo FDA de que apenas pacientes com sepse grave e elevado risco de óbito a recebessem¹⁴.

O ENHANCE, segundo estudo realizado em adultos, confirmou o benefício do uso precoce da PCA. A taxa de mortalidade no 28º dia (25,3%) foi semelhante à encontrada no PROWESS (24,7%) entre os pacientes que receberam a PCA e o sangramento também foi o principal efeito colateral observado (3,6%). Os pacientes tratados precocemente apresentaram taxa de mortalidade significativamente menor no 28º dia (22,9%) quando comparada à taxa de mortalidade do grupo tardio (27,4%), mesmo após a estratificação das variáveis relacionadas à gravidade da doença³⁶.

Na população pediátrica, o EVAO foi o primeiro estudo realizado. Consistiu em estudo multicêntrico, não aleatório, para a investigação da farmacocinética e da segurança da PCA em crianças. Neste estudo, 21 pacientes receberam doses progressivas de 6, 12, 24 e 36 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ durante seis horas (1ª etapa) e 62 pacientes receberam 24 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ por 96 horas (2ª etapa). Todos os pacientes apresentaram coagulopatia e a incidência de deficiência de PC foi de 81%. A dose de 24 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ produziu uma concentração plasmática de PCA semelhante à encontrada nos adultos. A incidência de sangramento grave foi de 2,4% e 4,8% entre os pacientes envolvidos na 1ª e 2ª etapas do estudo. A taxa de mortalidade observada (9,6%) não foi significativamente diferente da mortalidade atribuída à sepse grave na população pediátrica (10,8%) estimada pelo PIM¹⁵.

Mais recentemente, o ENHANCE pediátrico envolveu 187 pacientes com idades de zero (RNT > 38 semanas) a 18 anos, tendo como objetivo a avaliação das taxas de mortalidade no 4º e 28º dias entre pacientes com sepse grave que receberam PCA. Foram incluídos pacientes com sepse grave e pelo menos uma disfunção orgânica instalada há menos de 48 horas. Os pacientes receberam 24 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de PCA por 96 horas. Houve documentação de coagulopatia e deficiência de proteína C na maioria dos pacientes. O tempo médio entre a instalação da disfunção orgânica e o início da infusão da PCA foi de 17 horas, sendo que 69,6% dos pacientes receberam a medicação em menos de 24 horas do início do quadro. O sangramento foi o principal efeito colateral observado durante a infusão da PCA, com incidência de 5,9%. Dos 187 pacientes, 13 (7%) morreram antes do término da infusão da medicação (4º dia) e 25 pacientes (13,4%), antes do 28º dia. O nível sérico de PC no final da infusão da medicação, os parâmetros

de ventilação mecânica e o número de órgãos em disfunção no início do tratamento foram as variáveis associadas com a mortalidade no 28º dia. Embora a mortalidade tenha sido menor em pacientes que receberam precocemente a medicação (11,6% *versus* 17,2% no grupo tardio), essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,3$). A ausência de grupo controle, infelizmente, não permitiu a análise da eficácia da medicação na população pediátrica¹⁶.

Em 2002, o primeiro estudo aleatório, placebo-controlado (*RESOLVE*) foi iniciado com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia da proteína C ativada no tratamento de crianças com sepse grave. Consistiu em grande estudo multicêntrico, encerrado em março de 2005, após a inclusão de 400 crianças. A PCA aparentemente não conferiu benefício aos pacientes em relação ao tempo necessário para a resolução da disfunção orgânica. Não houve diferença nas taxas de mortalidade no 28º dia entre os pacientes que receberam a medicação (16,9% - 34/201) ou o placebo (18,2% - 36/198). Houve HIC em quatro pacientes do grupo tratado e em apenas um paciente do grupo placebo³⁷. Neste momento, ainda não existem estudos clínicos aleatórios controlados que permitam uma avaliação real dos possíveis benefícios e efeitos adversos do uso da PCA em recém-nascidos com sepse grave. Nos últimos quatro anos, relatos de casos isolados sugeriram que o seu uso em recém-nascidos com sepse grave contribuiu de maneira significativa para sua recuperação. Não foram descritos efeitos colaterais atribuídos ao uso da medicação, especialmente sangramentos³⁸⁻⁴⁰.

CONCLUSÃO

Neste momento, os resultados dos estudos realizados em adultos e crianças e a ausência de ensaios clínicos aleatórios controlados em recém-nascidos não permitem a recomendação do uso rotineiro da PCA em recém-nascidos com sepse grave. Acredita-se, no entanto, que, no caso relatado, a medicação tenha contribuído de maneira significativa para a resolução das disfunções orgânicas apresentadas pelo paciente. Nos recém-nascidos, especialmente nos prematuros, o risco de sangramento, sobretudo hemorragia peri-intra-ventricular, representa um importante motivo de preocupação em relação ao uso da PCA. No caso relatado, felizmente, não houve sangramento ou eventos adversos decorrentes do uso da medicação. Novos estudos ainda são necessários para que se possa determinar o real benefício do uso da PCA no período neonatal.

REFERÊNCIAS

01. Goldstein B, Giroir B, Rabdolph A - International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 2005;6:2-8.
02. Angus DC, Linde Zwirble WT, Lidicker J et al - Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001;29:1303-1310.
03. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A - Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics*, 1998;102:e18.
04. Martinot A, Leclerc F, Cremer R et al - Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care*, 1997;13:277-281.
05. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT et al - The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;167:695-701.
06. Kapur R, Yoder MC, Polin RA - Developmental Immunology, em: Fanaroff AA, Martin RJ - Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 17th Ed, St Louis: Mosby, 2002:676-706.
07. Lewis DB, Wilson CB - Developmental Immunology and Role of Host Defenses in Fetal and Neonatal Susceptibility to Infection, em: Remington JS, Klein JO - Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Fifth Ed, Philadelphia: Saunders WB, 2001:25-139.
08. WHO Health Bulletin. Basel, Switzerland, World Health Organization, 2002.
09. Isaacs D, Barfield C, Clothier T et al - Late-onset infections of infants in neonatal units. *J Paediatr Child Health*, 1996;32:158-161.
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al - The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003;348:1546-1554.
11. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al - Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 2002;347:240-247.
12. Bell R, Glinianaia SV, Rankin J et al - Changing pattern of perinatal death, 1982-2000: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004;89:F531-F536.
13. Lukacs SL, Schoendorf KC, Schuchat A - Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985-1998. *Pediatr Infect Dis J*, 2004;23:599-603.
14. Rice TW, Bernard GR - Drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis and septic shock. *Am J Med Sci*, 2004;328:205-214.
15. Barton P, Kaili AC, Nadel S et al - Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics*, 2004;113:7-17.
16. Goldstein B, Nadel S, Peters M et al - ENHANCE: results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*, 2006;7:200-211.
17. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al - The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. For the Ibuprofen in Sepsis Study Group *N Engl J Med*, 1997;336:912-918.
18. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al - Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001;344:699-709.
19. Warren BL, Eid A, Singer P et al - Caring of the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001;286:1869-1878.
20. Esmon CT, Xu J, Gu JM et al - Endothelial protein C receptor. *Thromb Haemost*, 1999;82:251-258.
21. Esmon CT - The anticoagulant and anti-inflammatory roles of the protein C anticoagulant pathway. *J Autoimmun*, 2000;15:113-116.
22. Schmidt-Supprian M, Murphy C, While B et al - Activated protein C inhibits tumor necrosis factor and macrophage migration inhibitory factor production in monocytes. *Eur Cytokine Netw*, 2000;11:407-413.
23. Grinnell BW, Hermann RB, Yan SB - Human protein C inhibits selectin-mediated cell adhesion: role of unique fucosylated oligosaccharide. *Glycobiology*, 1994;4:221-225.
24. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A et al - Gene expression profile of anti-thrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem*, 2001;276:11199-11203.
25. Yan SB, Dhainaut JF - Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med*, 2001;29:(Suppl7):S69-S74.
26. Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT et al - Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest*, 1987;79:918-925.
27. Leclerc F, Hazelzet J, Jude B et al - Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med*, 1992;18:202-205.
28. Mesters RM, Helderbrand J, Utterback BG et al - Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med*, 2000;28:2209-2216.
29. Macias WL, Nelson DR - Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med*, 2004;32:(Suppl5):S223-S228.
30. Faust SN, Heyderman RS, Levin M - Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med*, 2001;29:(Suppl7):S62-S68.
31. Faust SN, Levin M, Harrison OB et al - Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*, 2001;345:408-416.
32. Esmon C - The protein C pathway. *Crit Care Med*, 2000;28:(Suppl9):S44-S48.
33. Bernard G, Ely EW, Wright TJ - Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med*, 2001;29:2051-2059.
34. Isobe H, Okajima K, Uchiba M et al - Activated protein C prevents endotoxin-induced hypotension in rats by inhibiting excessive production of nitric oxide. *Circulation*, 2001;104:1171-1175.
35. Murakami K, Okajima K, Uchiba M et al - Activated protein C prevents LPS-induced pulmonary vascular injury by inhibiting cytokine production. *Am J Physiol*, 1997;272:L197-L202.
36. Vincent JL, Bernard GR, Beale R 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;33:2266-2277.
37. Kylat RI, Ohlsson A - Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;10:2:CD005385.
38. Rawicz M, Sitkowska B, Rudzinska I et al - Recombinant human activated protein C for severe sepsis in a neonate. *Med Sci Monit*, 2002;8:CS90-CS94.
39. Strohler B, Patel N, Grzeszczak M et al - Use of activated protein C in a preterm neonate with Group B Streptococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med*, 2004;5:512.
40. Frommhold D, Birle A, Linderkamp O et al - Drotrecogin alpha (activated) in neonatal septic shock. *Scand J Infect Dis*, 2005;37:306-308.