

Daniele Dalegrave¹, Rafael Lockshin Silva¹,
Macon Becker¹, Lísia Varella Gehrke¹, Gilberto
Friedman^{1,2}

Insuficiência adrenal relativa como preditora de gravidade de doença e mortalidade do choque séptico

Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity and mortality in severe septic shock

1. Unidade de Terapia Intensiva Central,
Complexo Hospitalar Santa Casa - Porto Alegre
(RS), Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul -
UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar se as respostas do cortisol ao teste com 250 µg de hormônio adrenocorticotrófico, por via intravenosa, estão relacionadas à gravidade da doença e, conseqüentemente, à mortalidade.

Métodos: Estudo retrospectivo realizado em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Foram estudados 69 pacientes consecutivos com choque séptico no período de 1 ano, submetidos a um teste rápido com 250 µg de hormônio adrenocorticotrófico, porque apresentavam >6 horas de instabilidade hemodinâmica progressiva, exigindo repetidos desafios hídricos e terapia com vasopressor para manter a pressão sanguínea. O teste foi realizado injetando-se 250 µg de hormônio adrenocorticotrófico sintético e avaliando-se o cortisol imediatamente antes, e 30 e 60 minutos depois da injeção.

Resultados: O escore APACHE II médio foi 22±7. A taxa de mortalidade na unidade de terapia intensiva foi de 55% no 28º dia. A mediana do cortisol basal (19 [11 a 27] µg/dL *versus* 24 [18 a 34] µg/dL; p=0,047) e a mediana da

razão cortisol basal/albumina (7,6 [4,6 a 12,3] *versus* 13,9 [8,8 a 18,5]; p=0,01) foram mais baixas nos sobreviventes do que nos não sobreviventes. Respondedores e não respondedores tiveram dados clínicos basais e desfecho semelhantes. As variáveis significativamente relacionadas ao desfecho, baseadas na área sob curva ROC (AUC), foram: 0,67 [0,535 - 0,781] para APACHE II; 0,662 [0,536 - 0,773] para cortisol basal (µg/dL); 0,642 [0,515 a 0,755] para pico do cortisol (µg/dL); e -0,75 [0,621 - 0,849] para cortisol basal/albumina.

Conclusões: O aumento no cortisol basal está associado à mortalidade e à gravidade da doença. As respostas do cortisol após a estimulação por hormônio adrenocorticotrófico não se relacionaram ao desfecho. A razão cortisol basal/albumina não prevê resultados desfavoráveis melhor que o cortisol total e nem auxilia na acurácia desse teste.

Descritores: Insuficiência adrenal; Doença crítica; Hormônio adrenocorticotrófico/administração & dosagem; Hidrocortisona; Choque séptico

Estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva Central, Complexo Hospitalar Santa Casa - Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 6 de junho de 2012
Aceito em 4 de dezembro de 2012

Autor correspondente:

Gilberto Friedman
UTI Central, Complexo Hospitalar Santa Casa
Rua Professor Annes Dias, 295 - Centro
CEP: 90020-090 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: gfriedman@hcpa.ufrgs.br

INTRODUÇÃO

A ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é uma importante resposta hormonal a doenças e serve à adaptação do organismo ao estresse fisiológico.^(1,2) A produção embotada de corticosteroide adrenal durante doenças graves, particularmente o choque séptico, tem sido chamada de insuficiência adrenal relativa (IAR), ou insuficiência de corticosteroide relacionada à doença grave (CIRCI, sigla do inglês *critical illness-related corticosteroid insufficiency*), na qual os níveis séricos de cortisol, mesmo que supranormais, são considerados insuficientes para o grau de estresse, sendo manifestado por uma resposta pobre a estímulos adicio-

nais.^(3,4) Na ausência de falhas estruturais, CIRCI indica diminuição transitória da reserva adrenal. O teste padrão para avaliar a função adrenocortical é a administração de 250 µg de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, sigla do inglês *adrenocorticotropic hormone*) por via intravenosa. Mesmo níveis relativamente altos de cortisol circulante, combinados ao aumento reduzido após a injeção de ACTH podem estar associados a doenças graves e à alta mortalidade.⁽⁴⁻¹⁵⁾ No entanto, não se sabe se as respostas do cortisol ao ACTH, em casos de sepse grave e choque séptico, são causadas por (ou contribuem para) doenças graves e, assim, têm um papel de marcador ou mediador em relação à mortalidade.⁽²⁾

A utilização de testes de estimulação adrenocortical em pacientes com choque séptico permanece controversa. Os testes com metirapone e de resistência à insulina são considerados mais acurados. Para diagnosticar insuficiência adrenal, infelizmente, ambos são dificilmente factíveis em pacientes graves.^(2,16,17) Níveis basais de cortisol isolados também poderiam ajudar a identificar a CIRCI, porém estudos não identificaram o ponto de corte do cortisol basal para diagnosticar a CIRCI ou nortear a terapia.^(2,18,19) Os baixos níveis das proteínas de ligação do cortisol e hipoalbuminemia, durante doença grave, podem reduzir os níveis de cortisol total e as respostas ao ACTH independentemente dos níveis de cortisol livre e da ausência de CIRCI.⁽²⁰⁻²²⁾ No entanto, as medidas de cortisol sérico livre (biologicamente ativo) ou salivar não estão largamente disponíveis e necessitam de mais estudos em pacientes graves.^(2,13) Ao invés disso, a razão cortisol/albumina tem sido utilizada para estimar o cortisol livre, pois a albumina se liga ao cortisol, embora menos que a globulina de ligação ao cortisol (CBG, do inglês cortisol binding globulin); e tanto os níveis de albumina e como de CBG reduzem-se na mesma proporção que em doenças graves.^(15,20-23) Em razão da difícil aplicação ou da baixa acurácia dos testes, o teste de estímulo com alta dose (HD, do inglês *high-dose*) de cosintropina (250 µg) tornou-se o padrão para CIRCI. Vários pesquisadores demonstraram que um falha no aumento do cortisol plasmático pós-estímulo de, pelo menos, 9 µg/dL pode identificar os sobreviventes e os não sobreviventes no choque séptico.⁽⁵⁾ Alguns especialistas criticam tal teste para diagnóstico de CIRCI, argumentando que a alta dose de cosintropina é, muitas vezes, acima do nível sérico em pacientes com choque séptico, levando a critérios diagnósticos com alta especificidade, mas baixa sensibilidade.^(14,24)

No entanto, em vários estudos, a terapia de substituição da hidrocortisona teve efeitos benéficos na hemodinâmica e no desfecho de pacientes com choque séptico grave que necessitam de tratamento com vasopressores e inotrópicos, especialmente quando associada à diminuição de resposta

a ACTH.^(7-9,11,19,24-27) Isso, no entanto, ainda é controverso, principalmente após a publicação do estudo CORTICUS, que levantou dúvidas acerca da utilidade do teste com ACTH e mesmo dos efeitos benéficos das baixas doses de hidrocortisona em sepse grave.⁽²⁸⁾ Apesar do reconhecimento da CIRCI como uma disfunção,^(5,15) diferentes ensaios apresentaram resultados diferentes em seu tratamento.^(26,28) Uma das razões que pode explicar os resultados heterogêneos da suplementação do cortisol é a discussão sobre a definição de CIRCI.

Primeiro, para avaliar o conceito de CIRCI, supôs-se que as respostas do cortisol ao ACTH estão relacionadas à gravidade da doença e, conseqüentemente, à mortalidade. A seguir, avaliou-se se níveis de cortisol relacionados aos níveis de albumina, como uma estimativa de cortisol livre, podem ajudar a avaliar a melhor relação entre CIRCI e morbimortalidade. Assim, realizou-se um estudo de coorte retrospectivo com 69 pacientes consecutivos com choque séptico, nos quais aplicou-se um teste com ACTH em unidade de terapia intensiva (UTI)

MÉTODOS

Estudo populacional e teste com ACTH

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa. O consentimento informado foi dispensado porque o teste com ACTH foi realizado clinicamente e não por razões experimentais. Foram avaliados dados de arquivo de todos os pacientes consecutivos internados na UTI de um hospital universitário (Complexo Hospitalar Santa Casa), que conta com 18 leitos, no período de 1 ano (maio de 2005 a maio de 2006), que tiveram choque séptico e foram submetidos a um teste rápido de estímulo com ACTH (Ciba, France), e que dispunham de valores de cortisol basal e de 30 e 60 minutos após injeção de 250 µg de ACTH. A sepse, no dia do teste com ACTH, foi definida como presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica, com suspeição ou comprovação de infecção.⁽²⁹⁾ A síndrome da resposta inflamatória sistêmica foi definida como dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura >38°C ou <35,5°C; contagem de leucócitos >12 ou <4 x 10⁹/L; frequência cardíaca >90 batidas por minuto; e frequência respiratória >20 respirações por minuto ou presença de ventilação mecânica. Os pacientes foram considerados com choque séptico quando a pressão arterial sistólica era <90 mmHg ou a pressão arterial média era <60 mmHg, necessitando de repetidos desafios hídricos e de terapia com vasopressor. Os critérios de exclusão eram dados incompletos, pacientes com anormalidades conhecidas do eixo HPA, uso crônico de corticosteroide e corticos-

teroides indicados por outras razões (broncoespasmo grave, por exemplo).

O teste com ACTH foi realizado em qualquer paciente com suspeita de algum grau de disfunção adrenocortical, baseada em >6 horas de instabilidade hemodinâmica progressiva exigindo a repetição dos desafios hídricos e terapia com vasopressor para manter uma pressão sanguínea mínima. Amostras de sangue para cortisol sérico foram avaliadas imediatamente antes (T=0), aos 30 (T=30) e 60 (T=60) minutos após injeção de ACTH; foram considerados o T=30 e o T=60 mais elevados para resposta de pico e seu aumento relativo aos valores basais foram calculados. Determinaram-se alterações absolutas e proporcionais ($\Delta\%$) entre cortisol basal e resposta de pico para ACTH. O cortisol foi avaliado por quimioluminescência (ADVIA Centaur® System, Bayer Healthcare LLC, Tarrytown, NY, USA).

Um intensivista iniciou a administração de hidrocortisona (início com 50 mg intravenosa, a cada 6 horas), a espera dos resultados do teste com ACTH. Se o teste fosse considerado normal, a hidrocortisona era descontinuada. Nenhum paciente foi tratado com cetoconazol ou etomidato para intubação. Todos os pacientes foram tratados por, no máximo, 7 dias.

Coleta de dados

Características gerais, incluindo idade, gênero, tipo e motivo da internação e doenças primárias foram registradas. As razões cortisol/albumina foram calculadas como um indicador de cortisol livre. A gravidade da doença foi avaliada pelo cálculo do escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE) no momento da internação.⁽³⁰⁾ Após o dia do teste, os seguintes dados foram registrados: início e duração da terapia com hidrocortisona; desfecho na UTI; permanência na UTI; e mortalidade hospitalar.

Análise estatística

O teste *t* de Student foi usado para comparar as médias de diferentes grupos, para parâmetros normalmente distribuídos. Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para a comparação não paramétrica entre grupos e o teste exato de Fisher foi usado para analisar diferenças em proporções entre grupos. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para expressar as relações entre as variáveis. Curvas receptoras das características dos operadores (ROC, do inglês *receiver operating characteristic*) foram construídas para avaliar o valor preditivo dos níveis de cortisol para o desfecho e identificar os níveis com maior sensibilidade e especificidade. Os valores foram expressos como média±desvio padrão ou mediana (percentil 25 a 75%) e porcentagens. Considerou-se valor de *p* bicaudal <0,05 para indicar significância estatística.

RESULTADOS

Foram incluídos 69 pacientes. A média do escore APACHE II foi 22±7. A taxa de mortalidade no 28º dia de UTI foi de 55%. A mortalidade hospitalar foi de 72%. A mediana/o intervalo de permanência na UTI foi de 15 (1 a 122) dias e a permanência no hospital foi de 19 dias (1 a 156). As categorias de doenças primárias mais frequentes foram: cardiovascular (31%; n=22); renal (18%; n=16) e gastrointestinal (26%; n=18).

A tabela 1 apresenta as características clínicas dos sobreviventes e dos não sobreviventes. O níveis de cortisol basal e as respostas ao ACTH foram bastante heterogêneas para ambos, sobreviventes e não sobreviventes, enquanto os níveis de albumina, disponíveis em 91% dos pacientes, não diferiu entre os grupos de desfecho. Os sobreviventes tiveram níveis de cortisol basal e razão cortisol basal/albumina mais baixos que os não sobreviventes. Quarenta pacientes (58%) tiveram cortisol basal baixo (<25 µg/dL) e, destes, 12 (30%) sobreviveram. Sobreviventes e não sobreviventes tiveram níveis de pico ou aumento cortisol semelhantes. O aumento relativo do cortisol foi semelhante para sobreviventes e não sobreviventes (*p*=0,246). O teste com ACTH foi realizado dias

Tabela 1 - Características dos sobreviventes e não sobreviventes no dia 28

	Sobreviventes (N=19)	Não sobreviventes (N=50)	Valor de p
Idade (anos)	57 [32-72]	68 [53-75]	0,01
Respondedores/não respondedores	9/9	30/20	0,58
Albumina (g/L)	2,2±0,5	1,9±0,7	0,11
Cortisol basal (µg/dL)	19 [11-27]	24 [18-34]	0,047
Cortisol basal <25µg/dL	12 (63)	28(56)	0,785
Cortisol basal /albumina	7,6 [4,6-12,3]	13,9 [8,8-18,5]	0,003
Pico do cortisol (µg/dL)	35,6 [17,9-42,9]	40,6 [30,1-48,2]	0,068
Aumento do cortisol (µg/dL)	12,4±8,6	14,6±12,3	0,486
Aumento do cortisol/albumina	5,2 [3,6-8,1]	6,7 [3,0-11,9]	0,35
Aumento do cortisol (%)	72,7 [24,0-131,9]	45,3 [20,7-94,7]	0,246
Dias da internação até o teste	1,5 [0-2]	2 [1-4]	0,01
Tipo de internação			
Cirúrgica	5 (26)	17 (34)	
Clínica	14 (74)	33 (66)	
Localização da infecção			
Pulmonar	10 (53)	25 (50)	
Abdomen	7 (37)	13 (26)	
Tecidos moles	1 (5)	6 (12)	
Outras	1 (5)	6 (12)	
APACHE II na internação	18±7	23±7	0,05
Permanência na UTI (dias)	11 [11-19]	19 [10-33]	0,23
Permanência no hospital (dias)	24 [16-27]	19 [10-35]	0,46

APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; UTI - unidade de terapia intensiva. Valores expressos como média±desvio padrão ou mediana [percentil 25-75%] ou número (%), se apropriado pelo teste estatístico apropriado.

Tabela 2 - Dados clínicos de respondedores e não respondedores ao teste de hormônio adrenocorticotrófico

	Respondedores (N=40)	Não respondedores (N=29)	Valor de p
Sobreviventes/não sobreviventes	10/30	9/20	0,58
Idade (anos)	60,7±17,7	62,2±16,2	0,73
Albumina (g/L)	2,2 [1,6-2,3]	1,8 [1,6-2,1]	0,143
Cortisol basal (µg/dL)	22,8 [17,0-31,4]	26,6 [12,9-34,5]	0,857
Cortisol basal <25 µg/dL	27 (68)	13 (45)	0,084
Cortisol basal/albumina	11,0 [6,9-15,8]	14,0 [5,4-18,8]	0,566
Pico do cortisol (µg/dL)	43,2 [33,8-53,5]	30,4 [17,9-41,1]	<0,001
Aumento do cortisol (µg/dL)	17,8 [13,6-23,4]	4,5 [3,0-7,1]	<0,001
Aumento do cortisol/albumina	8,1 [6,7-14,2]	2,6 [1,3-4,0]	<0,001
Aumento do cortisol (%)	78,6 [53,3-123,5]	19,9 [8,8-34,7]	<0,001
APACHE II na internação	21,5±7,6	22,0±7,8	0,825

APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. Valores expressos como média±desvio padrão ou mediana [percentil 25-75%] ou número (%), se apropriado pelo teste estatístico apropriado.

mais tarde após a internação em não sobreviventes que nos sobreviventes, em razão da maior frequência de sepse adquirida na UTI nos não sobreviventes. O escore APACHE II à internação foi mais alto em não sobreviventes do que em sobreviventes.

A tabela 2 apresenta dados clínicos a partir do teste com ACTH. A taxa de mortalidade entre não respondedores e respondedores foi semelhante (69% *versus* 75%; $p=0,58$), assim como também os níveis de albumina, cortisol basal ou razão cortisol/albumina. Por definição, todas as variáveis relacionadas à resposta ao ACTH foram significativamente diferentes. Seis pacientes apresentaram níveis basais muito baixos (≤ 10 µg/dL) e três foram respondedores.

Os níveis de cortisol e a resposta ao teste com ACTH, entre pacientes com hipoalbuminemia e normoalbuminemia, foram semelhantes (Tabela 3). Os níveis de albumina não se correlacionaram aos níveis basal ($r=-0,01$) ou de pico ($r=0,08$) do cortisol, e nem ao aumento no cortisol ($r=0,13$).

Tabela 3 - Dados clínicos de hipoalbuminemia e normoalbuminemia

	Hipoalbuminemia (N=50)	Normoalbuminemia (N=12)	Valor de p
Sobreviventes/não sobreviventes	10/40	5/7	0,142
Idade (anos)	63±16	62±19	0,064
Albumina (g/L)	1,8±0,4	3,0±0,4	<0,001
Cortisol basal (µg/dL)	23[15-32]	22[15-332]	0,866
Cortisol basal < 25 µg/dL	30 (60)	9 (75)	0,508
Cortisol basal/albumina	13,3 [7,3-18,4]	7,8 [4,8-10,2]	0,011
Pico do cortisol (µg/dL)	40±21	36±12	0,538
Aumento do cortisol (µg/dL)	14±13	13±7	0,781
Aumento do cortisol/albumina	8,2±6,9	4,7±2,5	0,08
Aumento do cortisol (%)	0,57±0,21	0,63±0,32	0,964
APACHE II na internação	22,3±7,8	21,4±6,8	0,754

APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. Hipoalbuminemia; nível de albumina <2,5 mg/dL. Valores expressos como média±desvio padrão ou mediana [percentil 25-75%] ou número (%), se apropriado pelo teste estatístico apropriado.

Houve excelente correlação entre os valores de cortisol basal total e de cortisol/albumina ($r=0,86$; $p<0,0001$). Os valores de cortisol basal se correlacionaram aos valores de pico ou ao do pico cortisol/albumina e se correlacionaram inversamente aos aumentos relativos nos níveis de cortisol (Figura 1). O cortisol basal ou a razão cortisol/albumina se correlacionaram fracamente ao APACHE II ($r=0,32$ e $r=0,39$; $p<0,01$ e $p<0,001$, respectivamente).

As curvas ROC são apresentadas na figura 2. O nível de cortisol basal, com o maior valor discriminativo para desfecho na curva ROC, foi 16,5µg/dL, com sensibilidade (previsão para mortalidade) de 50% e especificidade (previsão para sobrevivência) de 80% (área sob a curva ROC=0,662 [0,536 a 0,773]; $p=0,02$). Do mesmo modo, o nível do

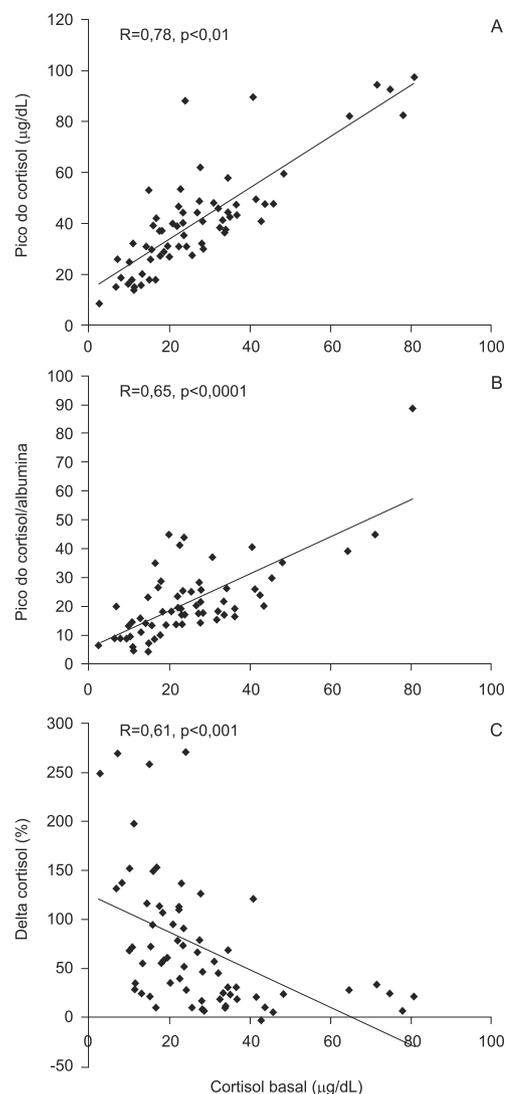


Figura 1 - Correlações entre (A) cortisol basal total no sangue até pico do cortisol no sangue, (B) razão cortisol sanguíneo/albumina e (C) porcentagem de delta cortisol no sangue. R - correlação de Spearman.

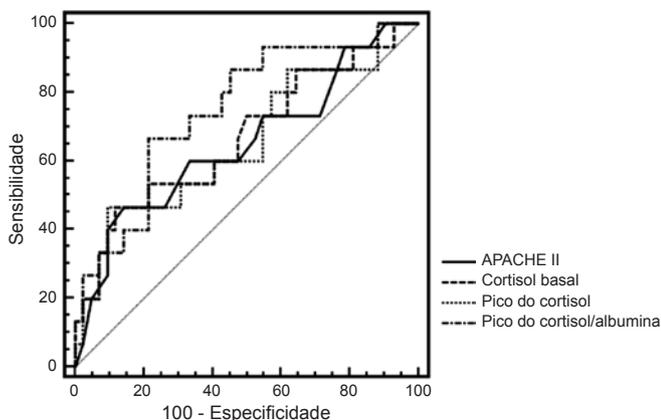


Figura 2 - Curvas recebedoras das características dos operadores de APACHE II, cortisol basal total no sangue, pico do cortisol no sangue e razão cortisol basal total no sangue/albumina. Área abaixo da curva para APACHE II de 0,67 [0,535 a 0,781], cortisol basal de 0,662 [0,536 a 0,773], pico do cortisol de 0,642 [0,515 a 0,755] e cortisol basal/albumina de 0,75 [0,621 a 0,849].

pico do cortisol que melhor distinguiu o desfecho foi 20,3 $\mu\text{g/dL}$, com sensibilidade de 39% e especificidade de 92% (área sob a curva ROC=0,642 [0,515 a 0,755]; $p=0,05$). A razão cortisol basal/albumina de 13,3 teve sensibilidade de 88% e especificidade de 56% (área sob a curva ROC=0,75 [0,621 a 0,849]; $p=0,0001$). Outras variáveis relacionadas ao ACTH-cortisol não predisseram o desfecho. O escore APACHE de 16 teve sensibilidade de 50 e 85% (área sob a curva ROC=0,67 [0,535 a 0,781]; $p=0,025$).

DISCUSSÃO

O presente estudo destaca diversos achados. Pacientes com cortisol alto não estimulado, principalmente se relacionado à albumina, estão associados à gravidade da doença e à mortalidade. No entanto, as respostas do cortisol ao ACTH não estão claramente associadas ao desfecho.

Os dados deste estudo estão de acordo com a literatura no que diz respeito à alta taxa de mortalidade entre pacientes com choque séptico. Embora a taxa de 55% de mortalidade global na UTI até o 28º dia seja relativamente alta, ela está de acordo com as altas taxas de mortalidade encontradas em diferentes estudos epidemiológicos brasileiros sobre choque séptico, devidas, também, à gravidade relativamente alta da doença.^(31,32)

A literatura é bastante heterogênea acerca dos valores de ponto de corte do cortisol para definir respostas anormais do cortisol/ACTH e a população de pacientes com doenças graves estudada. Os valores de ponto de corte basais variaram de 15 a 60 $\mu\text{g/dL}$ e os aumentos induzidos de ACTH de 9 a 15 $\mu\text{g/dL}$, abaixo dos quais sugeriu-se que os níveis de cortisol estivessem asso-

ciados à morbidade e à mortalidade.^(1,4,5,7-9,11,13,14,17,24,27)

Neste estudo, como em outros, os desfechos dos grupos diferiram em relação ao nível de cortisol basal, associado aos escores da gravidade da doença.^(4-6,11,13,20,25,26)

No entanto, no presente estudo, não foram encontradas diferenças no ACTH entre os não sobreviventes, mesmo quando os valores foram corrigidos para os níveis de albumina. Uma vez que as respostas do cortisol ao ACTH não predizem o desfecho de maneira independente da gravidade da doença, uma resposta fraca do cortisol ao ACTH pode ser um marcador mais que um mediador da gravidade da doença e mortalidade associada.^(2,28) Isso sugere a ausência de mortalidade atribuída aos níveis anormais de cortisol, mas estes podem ser um sinal de doença grave. Embora a gravidade da doença global e a mortalidade deste estudo sejam semelhantes às encontradas no estudo de Annane et al.,⁽²⁶⁾ nossos achados diferem dos daquele bem como de outros que indicam que aumentos nos valores de cortisol contribuem à predição da mortalidade independentemente da gravidade da doença.^(5,24,33)

Nosso achado de que pacientes respondedores, que tiveram a infusão de corticosteroide descontinuada precocemente, e paciente não respondedores, com infusão contínua de corticoide por 7 dias, tiveram desfechos clínicos e mortalidade semelhantes colaborou à ideia de que nem os níveis absolutos de cortisol e nem em resposta ao teste com ACTH deve guiar a terapia com corticosteroides. Esse achado também está de acordo com outros estudos que não associam CIRCI a desfecho adverso.^(28,34) Talvez, apenas o choque séptico refratário seja uma indicação, como é considerado, na atualidade, na maioria dos centros e recomendado pelas diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC).^(35,36)

O debate sobre a utilidade das avaliações do cortisol total sem o teste de estímulo com ACTH continua.^(2,14,15,17,18,22,28,37)

Há inúmeras explicações para a possível insuficiência adrenal baseadas na avaliação do cortisol sérico. Neste estudo, a proporção de pacientes com insuficiência adrenal variou de 9% (níveis de cortisol $\leq 10 \mu\text{g/dL}$) a 58% (níveis de cortisol $< 25 \mu\text{g/dL}$). Níveis muito baixos de cortisol podem ser considerados insuficiência adrenal absoluta, sendo o teste com ACTH dispensável. No entanto, os testes com ACTH revelaram que a metade dos pacientes eram respondedores. Ao examinarmos pacientes com níveis baixos de cortisol ($< 25 \mu\text{g/dL}$), também não fomos capazes de demonstrar diferenças no desfecho clínico ou em resposta ao teste com ACTH. Interessantemente, a proporção de respondedores com cortisol baixo foi maior que a de não respondedores. Também é interessante o fato de que o aumento proporcional nos níveis de cortisol após os testes com ACTH esteve inversamente correlacionado ao cor-

tisol basal. Esse achado reforça a ideia de que a glândula adrenal superestimulada pode, muitas vezes, não aumentar os níveis de cortisol, mesmo após estímulo supra-fisiológico.^(2,14) Recentemente, essa questão foi abordada em outro estudo, que, para diagnosticar CIRCI, comparava baixa dose (LD, do inglês *low-dose*) a HD (do inglês *high-dose*) de cosintropina. Testes com LD e HD tiveram resultados semelhantes em pacientes com choque séptico com cortisol basal intermediário (10 a 34 µg/dL), população para a qual se acredita que testes de estímulo sejam mais importantes para determinar CIRCI.⁽¹⁴⁾ A dissociação do delta cortisol, induzida por doses diferentes de cosintropina em pacientes com cortisol basal alto (>34 µg/dL), pode ser explicada pela ideia de que tais pacientes já apresentam altos níveis de cortisol basal, pois já foram submetidos a importante estímulo pituitário endógeno. Assim, 1 µg pode não ser um estímulo adicional ao eixo HPA, mas a dose de 250 µg de cosintropina, que assemelha-se a doses supra-fisiológicas de ACTH, pode aumentar a produção de cortisol. Em outras palavras, a ausência de uma resposta ao teste com ACTH não indica necessariamente CIRCI quando o paciente já está muito estressado. Isso reforça a importância e a dificuldade dos critérios diagnósticos utilizados para insuficiência adrenal.

Neste estudo, não foram avaliados os níveis de CBG e cortisol livre, e é possível que os níveis basais de cortisol livre e os aumentos com ACTH tenham sido subestimados.^(8,20-23) Entretanto, os níveis de albumina foram utilizados para estimar o cortisol livre, já que a primeira se liga a este, embora menos que CBG, e ambos, albumina e CBG, reduzem-se na mesma proporção que em doenças graves.^(15,20-23) Neste estudo, a razão cortisol basal/albumina forneceu a melhor distinção pela análise por AUC, mas ainda foi moderada. O cortisol basal e a razão cortisol basal/albumina se correlacionam bem, e ambos os valores aumentaram nos não sobreviventes. No entanto, o valor preditivo das respostas do cortisol ao ACTH, neste estudo, não foi melhorado pela divisão dos valores de cortisol pelos níveis de albumina.

O presente estudo tem algumas outras limitações associadas ao seu desenho retrospectivo e aos múltiplos testes estatísticos. Primeiro, a decisão de realizar o teste com ACTH baseou-se em fundamentos clínicos. Pacientes com valores basais de cortisol muito baixo (<10 µg/mL) não foram excluídos, pois não foi possível atribuí-los à insuficiência adrenal primária ou secundária, na ausência de avaliações de cortisol livre corrigidas para a gravidade da doença. Em segundo lugar, não foi obtido o seguimento destes pacientes fora do hospital. Terceiro, desfechos secundários, como disfunção orgânica, não foram registrados.

CONCLUSÕES

Na UTI, o aumento do nível de cortisol basal, em pacientes na UTI, com choque séptico, está associado à mortalidade e à gravidade da doença. As respostas do cortisol ao estímulo com ACTH não se correlacionaram ao desfecho. Clinicamente, a estimativa de cortisol livre, usando a razão cortisol/albumina, não prediz desfecho favorável melhor que o cortisol total e nem auxilia na acurácia desse teste. Os dados deste estudo retrospectivo confirmam a ideia de que é comum o diagnóstico de CIRCI com base em um teste padrão de ACTH.

ABSTRACT

Objective: To evaluate if cortisol responses to 250 µg of intravenously administered adrenocorticotropic hormone are related to disease severity and, hence, mortality.

Methods: This is a retrospective study in a medical-surgical intensive care unit of a university hospital. We studied 69 consecutive patients with septic shock over a 1-yr period; these patients underwent a short 250-µg adrenocorticotropic hormone test because they exhibited >6 hours of progressive hemodynamic instability requiring repeated fluid challenges and vasopressor treatment to maintain blood pressure. The test was performed by intravenously injecting 250 µg of synthetic adrenocorticotropic hormone and measuring cortisol immediately before injection, 30 minutes post-injection and 60 minutes post-injection.

Results: The mean APACHE II score was 22±7. The intensive care unit mortality rate at day 28 was 55%. Median baseline cortisol levels (19 [11-27] µg/dL versus 24 [18-34] µg/dL, p=0.047) and median baseline cortisol/albumin ratios (7.6 [4.6-12.3] versus 13.9 [8.8-18.5]; p=0.01) were lower in survivors than in non-survivors. Responders and non-responders had similar baseline clinical data and outcomes. The variables that were significantly correlated with outcome based on the area under the ROC curves (AUC) were APACHE II (AUC=0.67 [0.535 to 0.781]), baseline cortisol (µg/dl) (AUC=0.662 [0.536 to 0.773]), peak cortisol (µg/dl) (AUC=0.642 [0.515 to 0.755]) and baseline cortisol/albumin (AUC=0.75 [0.621 to 0.849]).

Conclusions: Increased basal cortisol is associated with mortality and disease severity. Cortisol responses upon adrenocorticotropic hormone stimulation were not related to outcome. The cortisol/albumin ratio does not predict unfavorable outcomes better than total cortisol levels or help to improve the accuracy of the adrenocorticotropic hormone test.

Keywords: Adrenal insufficiency; Critical illness; Adrenocorticotropic hormone/administration & dosage; Hydrocortisone; Shock, septic

REFERÊNCIAS

1. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*. 2002;122(5):1784-96.
2. Moraes RB, Czepielewski MA, Friedman G, Borba EL. Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(5):295-302.
3. Marik PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease. *Intensive Care Med*. 2006;32(2):275-80.
4. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. 1991;337(8741):582-3.
5. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000;283(8):1038-45.
6. Journey TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest*. 1987;92(2):292-5.
7. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med*. 1994;20(7):489-95.
8. Oppert M, Reinicke A, Gräf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2000;26(12):1747-55.
9. Bollaert PE, Fioux F, Charpentier C, Lévy B. Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. *Shock*. 2003;19(1):13-5.
10. Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernandez F, Chhibber VL, Tayek JA. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: a prospective clinical trial. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1668-75.
11. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31(1):141-5.
12. Goodman S, Sprung CL, Ziegler D, Weiss YG. Cortisol changes among patients with septic shock and the relationship to ICU and hospital stay. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1362-9.
13. Rady MY, Johnson DJ, Patel B, Larson J, Helmers R. Cortisol levels and corticosteroid administration fail to predict mortality in critical illness: the confounding effects of organ dysfunction and sex. *Arch Surg*. 2005;140(7):661-8; discussion 669.
14. Moraes RB, Friedman G, Tonietto T, Saltz H, Czepielewski M. Comparison of low and high dose cosyntropin stimulation tests in the diagnosis of adrenal insufficiency in septic shock patients. *Horm Metab Res*. 2012;44(4):296-301.
15. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld AB. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1896-903.
16. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest*. 2009;135(1):181-93.
17. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(12):1319-26.
18. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348(8):727-34.
19. Azevedo JR, Azevedo RP, Cossetti RJ, Lima ER, Souza GB. Insuficiência adrenal relativa no choque séptico: comparação da resposta ao tratamento com hidrocortisona em pacientes diagnosticados através de dosagem única do cortisol plasmático versus teste da corticotropina. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(1):18-23.
20. le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillon WS, Jones J, Alagband-Zadeh J. Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2045-8.
21. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1629-38.
22. Bendel S, Karlsson S, Pettilä V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E, Finnsepsis Study Group. Free cortisol in sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1813-9.
23. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1584-91.
24. Siraux V, De Backer D, Yalavatti G, Mélot C, Gervy C, Mockel J, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2479-86.
25. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med*. 1996;22(9):894-9.
26. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-71. Erratum in *JAMA*. 2008;300(14):1652. Chaumet-Riffaut, Philippe [corrected to Chaumet-Riffaut, Philippe].
27. Polito A, Aboab J, Annane D. Adrenal insufficiency in sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):86-94.
28. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
29. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55. Review.
30. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
31. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study, Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60.
32. Sales Junior JA, David CM, Hatum R, Souza PC, Japiassú A, Pinheiro CT, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;18(1):9-17.
33. Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):29-35.
34. Bruno JJ, Hernandez M, Ghosh S, Pravinkumar SE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012;20(6):1159-67.
35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in: *Crit Care Med*. 2008;36(4):1394-6.
36. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Art W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1937-49.
37. Moraes RB, Czepielewski MA, Friedman G. Is the cortisol test necessary in high basal corticoid patients with septic shock? *Crit Care Med*. 2009;37(1):385-6; author reply 386-7.