

## Adrenal function in sepsis and septic shock

### *Função adrenal na sepse e choque séptico*

Cristiane Freitas Pizarro<sup>1</sup>, Eduardo Juan Troster<sup>2</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Rever os critérios diagnósticos e o tratamento de insuficiência adrenal, em pacientes da faixa etária pediátrica, com sepse grave e choque séptico.

**Fontes dos dados:** Os artigos foram selecionados através das bases de dados MEDLINE (1966-junho 2007), Embase (1994-2007) e *Cochrane Library* (2000-2007). As seguintes palavras-chave foram utilizadas: choque séptico, sepse, corticosteróides, insuficiência adrenal e crianças.

**Síntese dos dados:** Não existe um critério bem estabelecido e aceito para definir insuficiência adrenal em pacientes criticamente enfermos. A incidência de insuficiência adrenal varia de acordo com o critério utilizado, podendo alcançar desde valores inferiores a 15% até superiores a 61%. O teste rápido de estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é largamente utilizado como um teste simples para a identificação de não responsividade adrenocortical, mas existe muita discussão quanto à dose de corticotropina a ser utilizada. A dose de 250 µg é a dose padrão. Recentemente, baixas doses de corticotropina (1 µg) têm sido propostas, com a sugestão de que elas possam ter uma maior sensibilidade. Dúvidas ainda persistem quanto à eficácia da reposição com baixas doses de corticosteróides em crianças com choque refratário às catecolaminas. Mais estudos são necessários para determinar se o tratamento de tais pacientes alteraria morbidade e/ou mortalidade.

**Conclusão:** Insuficiência adrenal é comum em crianças com sepse grave e choque séptico e pode contribuir para o desenvolvimento de choque refratário às catecolaminas. Contudo, dúvidas ainda persistem em relação à eficácia da terapêutica com baixas doses de corticosteróides.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S155-162: Choque séptico, sepse, corticosteróides, insuficiência adrenal e crianças.*

#### Introdução

Apesar dos avanços nas unidades de terapia intensiva (UTI), o choque séptico e a sepse grave permanecem uma grande causa de morbimortalidade. Na realidade, a incidência do choque séptico e da sepse grave vêm aumentando nos últimos 30-40 anos. Estima-se que, nos EUA, ocorram cerca de 750.000 novos casos de sepse grave por ano<sup>1,2</sup>. Desta forma, fica evidente uma crescente preocupação para o

#### Abstract

**Objective:** To review diagnostic criteria and treatment of adrenal insufficiency in pediatric patients with severe sepsis and septic shock.

**Sources:** Articles were selected using MEDLINE (1966-June 2007), Embase (1994-2007) and Cochrane Library (2000-2007) databases. following key words were utilized: septic shock, sepsis, corticosteroids, adrenal insufficiency and children.

**Summary of the findings:** There are no well established and accepted criteria to define adrenal insufficiency in critically ill patients. Incidence of adrenal insufficiency varies according to different criteria, and it may range between low values of 15% and high values of 61%. The rapid corticotropin stimulation test is widely used as a method to identify adrenocortical hyporesponsiveness, but controversy exists as to the corticotropin dose to be used. The 250 µg dose is the standard dose. Low doses of corticotropin (1 µg) have recently been proposed, suggesting that they may have higher sensitivity. There are still doubts as to the efficacy of low doses of corticosteroids in children with catecholamine-refractory shock. Further studies are needed to determine whether the treatment of these patients would change morbidity and/or mortality.

**Conclusion:** Adrenal insufficiency is common in children with severe sepsis and septic shock and may contribute to the development of catecholamine-refractory shock. However, doubts still persist regarding the efficacy of replacement therapy with low-doses steroids.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S155-162: Septic shock, sepsis, corticosteroids, adrenal insufficiency and children.*

desenvolvimento de estratégias terapêuticas que contribuam para uma redução nas taxas de morbimortalidade; entre elas, a administração de corticosteróides voltou a ser foco de discussão.

No período de 1970-1980, vários estudos foram realizados com o intuito de demonstrar os efeitos terapêuticos dos corticosteróides em pacientes com sepse grave e choque séptico. A maioria desses estudos utilizava altas doses de corticosteróides por curto período de tempo. Contudo, em 1995

1. Mestre em Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Coordenadora da Pediatria, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Estadual Vila Alpina, São Paulo, SP.

2. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Departamento de Pediatria, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP.

**Como citar este artigo:** Pizarro CF, Troster EJ. Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S155-162.

doi 10.2223/JPED.1708

duas meta-análises foram publicadas e não mostraram resultados satisfatórios em relação à sobrevida, fazendo com que seu uso deixasse de ser rotineiro<sup>3,4</sup>. Atualmente, novos estudos têm demonstrado bons resultados em relação à sobrevida, com o uso de baixas doses de hidrocortisona, oferecidas por um período de tempo mais prolongado (no mínimo 3 dias), principalmente no grupo de pacientes com insuficiência adrenal relativa e choque refratário às catecolaminas<sup>5-7</sup>.

Recentemente, diversos estudos têm avaliado a função da glândula adrenal em pacientes com sepse grave e choque séptico, procurando estabelecer a relação de uma resposta adrenal considerada inadequada para a situação de estresse com a intensidade das alterações hemodinâmicas. Esses estudos têm encontrado uma alta incidência de função adrenal inadequada e uma forte associação com a refratariedade do choque às catecolaminas<sup>8-11</sup>.

Porém, muitas questões ainda precisam ser esclarecidas em relação à presença de insuficiência adrenal na sepse e choque séptico:

- a) Qual a incidência de insuficiência adrenal em pacientes com sepse grave e choque séptico?
- b) Qual o nível adequado de cortisol basal e de cortisol após o teste de estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) nos pacientes com sepse grave e choque séptico?
- c) Qual o tratamento ideal para pacientes com choque séptico e insuficiência adrenal?

Baseados nessas questões, nos sentimos incentivados a realizar esta revisão da literatura com o objetivo de rever os critérios diagnósticos e o tratamento da insuficiência adrenal em pacientes da faixa etária pediátrica com sepse grave e choque séptico.

### **Regulação da secreção de glicocorticóides**

Os glicocorticóides são moléculas de carbono-12 derivadas do colesterol e produzidas pelo córtex adrenal em resposta ao ACTH. Eles são produzidos continuamente e liberados de forma pulsátil, em um ritmo circadiano, com níveis maiores pela manhã e menores à noite. Porém, em uma situação de estresse, este ritmo é perdido.

Durante um processo inflamatório, citocinas inflamatórias, tais como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), favorecem a liberação do fator liberador de corticotrofina (CRF) e da arginina vasopressina (AVP) pelo hipotálamo. Então, o CRF e a AVP alcançam o sistema portal hipofisário e estimulam a produção de ACTH pela hipófise anterior. Este, ao cair na circulação sistêmica, ativa o córtex adrenal, ativando a produção de glicocorticóides e de outros esteróides. Os glicocorticóides, através de mecanismo de retroalimentação, inibem o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal<sup>12,13</sup>.

### **Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no choque séptico**

É bem descrito na literatura que, nas situações de estresse, tais como na sepse grave e choque séptico, ocorre uma estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, assim sendo, um aumento na secreção de cortisol e perda no ritmo circadiano. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é componente essencial da adaptação do paciente à situação de estresse e contribui para manter a homeostase. Nas UTI, quanto maiores os escores de gravidade da doença, maiores os níveis esperados de cortisol e as taxas de mortalidade<sup>13</sup>.

A insuficiência adrenal relativa está presente quando a resposta adrenal é inadequada para a situação de estresse. Geralmente, estes pacientes apresentam os mais altos níveis de cortisol basal, mas não respondem ao teste de estímulo com ACTH, ou seja, não apresentam reserva adrenal<sup>8,14</sup>.

Já a insuficiência adrenal absoluta é caracterizada por baixos níveis de cortisol basal e a não resposta ao teste de estímulo com ACTH. Este padrão de resposta, em pacientes com choque séptico, não é o que verificamos habitualmente, já que em tal situação é esperada uma ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal<sup>8,14</sup>.

### **Causas de insuficiência adrenal**

A causa da insuficiência adrenal em pacientes com choque séptico e sepse grave é multifatorial. Assim sendo, pode-se ter uma insuficiência adrenal primária decorrente da destruição da glândula adrenal: por ação direta ou indireta de agentes infecciosos; devido à hemorragia – distúrbio de coagulação (exemplo: síndrome Waterhouse-Friderichsen); ou induzida por drogas, como etomidato e cetoconazol. No entanto, na maioria das vezes, ocorre uma insuficiência adrenal secundária (desordem em nível hipotálamo-hipófise) em decorrência da diminuição da liberação de CRF, inibida pelas citocinas e outros mediadores da resposta inflamatória liberados durante a sepse. O uso crônico de glicocorticóides também pode estar associado à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, assim como a presença de uma doença pré-existente do hipotálamo, hipófise ou adrenal<sup>13,15</sup>.

A insuficiência adrenal pode ocorrer, ainda, em decorrência da diminuição do número de receptores dos glicocorticóides ou diminuição da sua afinidade pelo receptor, o que leva ao aumento da resistência periférica aos glicocorticóides<sup>13</sup>.

### **Manifestações clínicas da insuficiência adrenal**

Clinicamente, a insuficiência adrenal aguda pode ser indistinguível do choque séptico e hipovolêmico, entrando como diagnóstico diferencial.

Existem muitos sintomas associados à insuficiência adrenal. Na maioria das vezes, suspeita-se do diagnóstico quando estes pacientes apresentam uma hipotensão refratária à fluidoterapia e às drogas vasoativas. Outros sintomas relacionados à insuficiência adrenal são: dor abdominal, febre na

presença de culturas negativas e não responsiva a antibióticos, mudanças inexplicáveis do nível de consciência, anormalidades eletrolíticas (hipoglicemia, hiponatremia, hipercalemia), neutropenia e eosinofilia<sup>15-17</sup>.

### **Incidência de insuficiência adrenal**

A incidência de insuficiência adrenal varia de acordo com a população estudada e os critérios utilizados para definir esta condição<sup>5,8,9,13,17-26</sup>.

O nível adequado de cortisol basal e de cortisol após o teste de estímulo com ACTH para pacientes criticamente enfermos ainda é assunto de grande controvérsia na literatura<sup>5,13,17,21,27-31</sup>. Sabe-se que em situações de estresse, como infecção, trauma, queimadura, dor, hipotensão, hemorragia, hipovolemia, lesão tecidual, dentre várias outras, ocorre uma estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, assim, um aumento na secreção de cortisol e perda no ritmo circadiano<sup>10,13</sup>. Por exemplo, durante um procedimento cirúrgico, o cortisol aumenta rapidamente no pós-operatório imediato, chegando a níveis entre 30-45 µg/dL, e retorna a níveis basais em aproximadamente 72 horas. Em pacientes criticamente enfermos, a tendência é que o cortisol aumente ainda mais<sup>13</sup>.

Em UTI, quanto maiores os escores de gravidade da doença, maiores os níveis de cortisol e as taxas de mortalidade. Schein et al. estudaram a concentração de cortisol plasmático em 37 pacientes com choque séptico e verificaram que ele estava aumentado (média 50,7 µg/dL) quando comparado a pacientes normais (média de 10-20 µg/dL)<sup>29</sup>. Bone et al. estudaram 65 crianças com doença meningocócica e encontraram um valor médio de cortisol, no momento da admissão, de 41,5 µg/dL<sup>32</sup>. Rivers et al. avaliaram a função adrenal em 104 pacientes submetidos a cirurgia e que necessitaram de vasopressores, encontrando um cortisol basal médio de 29,9 µg/dL<sup>22</sup>. A grande controvérsia da literatura tem sido qual o valor de cortisol representa uma resposta adrenal adequada ao estresse e abaixo de que valor deveria ser considerado como insuficiência adrenal.

Estudos clássicos consideram adequados para a situação de estresse níveis entre 18-20 µg/dL<sup>19,33,34</sup>. Já Marik & Zaloga, em seus estudos, consideraram como o mais apropriado para a situação de estresse valores de cortisol acima de 25 µg/dL<sup>13</sup>. Annane et al., em seu estudo, mostraram a importância da realização do teste de estímulo com ACTH para a detecção de disfunção adrenal e consideraram que o não incremento do cortisol acima de 9 µg/dL levaria ao diagnóstico de insuficiência adrenal relativa<sup>9</sup>. Cooper & Stewart sugerem os seguintes valores para o diagnóstico de insuficiência adrenal: cortisol basal < 15 µg/dL ou a presença de cortisol basal entre 15-34 µg/dL, com um incremento < 9 µg/dL após o teste de estímulo com ACTH<sup>17</sup>.

Na faixa etária pediátrica, os estudos referentes ao nível de cortisol na situação de estresse são escassos. Em estudo realizado por Hatherill et al., foi utilizado para o diagnóstico

de insuficiência adrenal um incremento de cortisol após o teste de estímulo com ACTH  $\leq 7,5$  µg/dL<sup>20</sup>. Em estudo realizado por Menon & Clarson, foi considerado um nível de cortisol basal < 7 µg/dL com um pico < 18 µg/dL<sup>24</sup>. Já em estudo realizado por nosso grupo, no Instituto da Criança, publicado em 2005, foi utilizada como critério para a definição de resposta adrenal inadequada a presença de um incremento de cortisol  $\leq 9$  µg/dL após o teste de estímulo com ACTH, com o intuito de detectar não só os pacientes com insuficiência adrenal absoluta, mas principalmente aqueles com insuficiência adrenal relativa. Nesse estudo, os pacientes com resposta adrenal inadequada foram subdivididos em dois grupos: 1) insuficiência adrenal absoluta – cortisol basal < 20 µg/dL, com um incremento  $\leq 9$  µg/dL após o teste de estímulo com ACTH; 2) insuficiência adrenal relativa – pacientes com cortisol basal  $\geq 20$  µg/dL e um incremento  $\leq 9$  µg/dL<sup>8,14</sup>.

Assim sendo, a incidência de insuficiência adrenal pode variar de 15 a 61%, dependendo do critério utilizado<sup>8,9,18-22,24,25,35,36</sup>. A Tabela 1 mostra a incidência de insuficiência adrenal em pacientes criticamente enfermos de acordo com várias publicações.

### **Testes para avaliação da função adrenal**

Para avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em situação de estresse, podemos utilizar os seguintes métodos<sup>15,28</sup>:

#### **Dosagem de cortisol basal (ao acaso)**

A dosagem de cortisol, sem horário definido, é realizada em pacientes em situação de estresse, já que é perdido o ciclo circadiano.

#### **Teste de tolerância à insulina (ITT)**

Considerado padrão-ouro para diagnóstico de insuficiência adrenal na avaliação da integridade do eixo; no entanto, na situação de estresse não é viável, devido ao risco de hipoglicemia.

#### **Teste da metirapona**

O teste da metirapona foi desenvolvido por Liddle et al.<sup>28</sup> para avaliar a reserva da hipófise. A metirapona inibe a enzima P450 C11, que converte 11-desoxicortisol (composto S) em cortisol, conseqüentemente diminuindo os níveis séricos de cortisol e aumentando os níveis de 11-desoxicortisol. A queda do cortisol plasmático estimula a liberação do ACTH por retroalimentação, atuando no eixo hipotálamo-hipofisário. Produção adequada da adrenal ocorre quando o composto S é maior que 7,0 µg/dL, independente do valor do cortisol. O tempo de espera necessário para sua execução é de pelo menos 8 horas entre a administração da metirapona e as dosagens séricas, e a possibilidade deste teste ser afetado pelo uso de outras drogas (glicocorticóides, fenitoína e fenobarbital), assim como a própria redução do cortisol sérico determinada pelo teste, determina a sua pouca utilidade em pacientes graves.

**Tabela 1** - Incidência de insuficiência adrenal em pacientes criticamente enfermos de acordo com várias publicações

Autor (ano)	População	Nível cortisol ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	Incidência
Rothwell et al. <sup>21</sup> (1991)	Adultos	Incremento < 9 após teste de estímulo com ACTH	40%
Soni et al. <sup>19</sup> (1995)	Adultos	Cortisol < 18 após teste de estímulo com ACTH	24%
Hatherill et al. <sup>20</sup> (1999)	Pediátrica	Incremento de cortisol < 7,5 após teste de estímulo com ACTH	52%
Loisa et al. <sup>25</sup> (2002)	Adultos	Cortisol basal < 25 e incremento $\leq$ 9 após teste de estímulo com ACTH	15%
Bone et al. <sup>32</sup> (2002)	Pediátrica	Cortisol basal < 5 ou cortisol < 18 após teste de estímulo com ACTH	17%
Menon & Clarson <sup>24</sup> (2002)	Pediátrica	Cortisol basal < 7 ou cortisol < 18 após teste de estímulo com ACTH	31%
Marik & Zaloga <sup>36</sup> (2003)	Adultos	Cortisol basal < 25	61%
Pizarro et al. <sup>8</sup> (2005)	Pediátrica	Incremento de cortisol $\leq$ 9 após teste de estímulo com ACTH	44%

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico.

### Teste de estímulo com ACTH

Realizado para avaliar a resposta e a reserva da glândula adrenal, ou seja, importante na detecção de insuficiência adrenal relativa, sendo controversa na literatura qual a dose de cortosina a ser utilizada para a realização do teste de estímulo com ACTH. Classicamente, é utilizada uma dose de 250  $\mu\text{g}$  de ACTH (dose suprafisiológica). Contudo, hoje em dia vêm sendo utilizadas doses menores (0,5-2  $\mu\text{g}$  de ACTH) com sucesso, já que apresentam uma melhor sensibilidade quando comparadas a doses suprafisiológicas<sup>8,10,14,37,38</sup>. Todavia, uma recente meta-análise realizada em pacientes adultos, comparando testes realizados com altas doses (250  $\mu\text{g}$ ) e baixas doses (1  $\mu\text{g}$ ) de corticotropina, não evidenciou uma superioridade do teste quando utilizadas baixas doses<sup>39</sup>. Assim sendo, o assunto ainda está em debate na literatura (Tabela 2).

A escolha do teste de estímulo com ACTH para avaliar a função adrenal deve-se à simplicidade e rapidez com que pode ser realizado. Os outros testes, embora de resultados mais confiáveis, são de execução mais difícil, e a maioria deles contra-indicados em pacientes criticamente enfermos.

Não podemos deixar de mencionar outra questão relativa à detecção de insuficiência adrenal: dosagem cortisol livre *versus* cortisol basal. Sabemos que 90% do cortisol sérico dosado encontra-se ligado a uma proteína carregadora: *corticosteroids-binding-globulin* (CGB). Assim sendo, é esperado que, na presença de uma diminuição nos níveis de proteínas carregadoras (albumina, por exemplo), a concentração de cortisol total no soro seja alterada, afetando a interpretação dos testes utilizados para avaliar a função adrenal. Por exemplo, em estudo realizado por Hamrahian et al., foi verificado que 40% dos pacientes criticamente enfermos, com

**Tabela 2** - Dose de ACTH sintético utilizado em diferentes estudos na faixa etária pediátrica

Autor (ano)	Dose de ACTH utilizada no teste de estímulo	Definição de insuficiência adrenal
Hatherill et al. <sup>20</sup> (1999)	145 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (máx. 250 $\mu\text{g}$ )	Incremento de cortisol < 7,5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ após teste de estímulo com ACTH
Bone et al. <sup>32</sup> (2002)	0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	Cortisol basal < 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ou cortisol < 18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ após teste de estímulo com ACTH
Menon & Clarson <sup>24</sup> (2003)	< 10 kg: 125 $\mu\text{g}$ > 10 kg: 250 $\mu\text{g}$	Cortisol basal < 7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ou cortisol < 18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ após teste de estímulo com ACTH
Pizarro et al. <sup>8</sup> (2005)	250 $\mu\text{g}$	Incremento de cortisol $\leq$ 9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ após teste de estímulo com ACTH

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico.

hipoalbuminemia, apresentavam uma diminuição nos níveis de cortisol total<sup>40</sup>. Desta forma, estudos realizados em pacientes adultos têm sugerido que, na presença de hipoproteïnemia significativa (níveis de albumina menores que 2,5 g/dL), seja dosado o cortisol livre no soro (salivar) antes de iniciar a suplementação com corticosteróides<sup>37,40</sup>.

### Conseqüências clínicas da insuficiência adrenal

Recentemente, estudos têm evidenciado associação entre insuficiência adrenal, refratariedade do choque às catecolaminas e mortalidade<sup>8,11,37,41</sup>. Estudo realizado por nosso grupo demonstrou que pacientes com insuficiência adrenal (absoluta e relativa) comumente evoluem com choque refratário às catecolaminas (100 e 80%, respectivamente) e podem se beneficiar da terapêutica com corticosteróides. Nesse estudo, também foi observado um aumento da mortalidade no grupo de pacientes com resposta adrenal inadequada<sup>8,14,37</sup>.

### Terapêutica com corticosteróides no choque séptico

Desde sua descoberta os corticosteróides têm encontrado uma ampla variedade de indicações clínicas, principalmente, devido ao fato de se tratarem dos mais poderosos antiinflamatórios conhecidos. Em 1940, Perla e Marmrston, e em 1951, Haha et al. publicaram um dos primeiros estudos sugerindo a terapêutica com corticosteróides para pacientes criticamente enfermos (pneumonia, bacteremia e infecção generalizada)<sup>41,42</sup>. Todavia, seu uso ainda é bastante controverso na literatura<sup>43-46</sup>.

Nas décadas de 70-80, vários estudos foram realizados com o intuito de demonstrar os efeitos terapêuticos dos corticosteróides em pacientes com sepse grave e choque séptico. A maioria desses estudos utilizava altas doses de corticosteróides (dexametasona ou metilprednisolona) por

curto período de tempo<sup>47-56</sup>. Contudo, em duas meta-análises publicadas por Lefering et al. e Cronin et al., em 1995, não foram demonstrados resultados satisfatórios com relação à sobrevida<sup>3,4</sup> (Tabela 3).

Em contraste, estudos recentes têm demonstrado bons resultados em relação à sobrevida com o uso de baixas doses de hidrocortisona (200 a 300 mg/dia), oferecidas por um período de tempo mais prolongado (no mínimo 3 dias)<sup>5,57-61</sup> (Tabela 4).

Esses estudos demonstram ainda uma melhor evolução quando utilizada terapêutica com corticosteróides no grupo de pacientes que apresentam choque refratário às catecolaminas<sup>5,46,57,50,60,61</sup>. Além disso, elegem a hidrocortisona como corticosteroide de escolha, já que apresenta uma atividade mineralocorticóide, ao passo que metilprednisolona e dexametasona não apresentam tal atividade. Demonstram, ainda, que 20 mg de hidrocortisona equivalem a 0,05 mg de fluorcortisona, que é a dose recomendada como reposição mineralocorticóide na insuficiência adrenal absoluta<sup>6</sup>. Esses dados foram confirmados em 2004 pela meta-análise publicada por Annane et al. e em artigo de revisão publicado por Keh & Sprung<sup>6,7</sup>.

Em relação à faixa etária pediátrica, são escassos os trabalhos referentes à terapêutica com corticosteróides em pacientes com choque séptico. Até o momento, não existe na literatura um consenso com relação à dose de hidrocortisona a ser utilizada, forma de administração (em *bolus* ou contínua), duração do tratamento, necessidade ou não de desmame e em que fase do choque ela deve ser prescrita.

Em 2002, o American College of Critical Care Medicine (ACCM) desenvolveu novas diretrizes e parâmetros de prática clínica para o suporte hemodinâmico de neonatos e crianças com choque séptico, com o objetivo de melhorar a

**Tabela 3** - Resumo das publicações incluídas em duas meta-análises: Cronin et al. (1995) e Lefering et al. (1995), referente ao tipo de corticosteroide utilizado, dose e duração do tratamento para pacientes criticamente enfermos

Autor (ano)	n	Droga	Dose (duração)
Luce et al. <sup>47</sup> (1988)	75	M	30 mg/kg 4 vezes (24 h)
Veterans Administration <sup>48</sup> (1987)	223	M	30 mg/kg seguida por 5 mg/kg (9 h)
Bone et al. <sup>49</sup> (1987)	381	M	30 mg/kg (24 h)
Sprung et al. <sup>50</sup> (1984)	59	M, D	30 mg/kg, 6 mg/kg (repetir após 4 h se necessário)
Thompson et al. <sup>51</sup> (1976)	60	M	30 mg/kg dose única
Lucas et al. <sup>52</sup> (1984)	48	D	2 mg/Kg, 6 mg/kg em infusão contínua (48 h)
Schumer et al. <sup>53</sup> (1976)	172	M, D	30 mg/kg, 3 mg/kg (repetir 1 vez após 4 h se necessário)
Klastersky et al. <sup>54</sup> (1971)	85	B	1 mg/kg/dia (3 dias)
Cooperative Study Group <sup>55</sup> (1963)	194	H	300 mg seguida por 50 mg/dia (5 dias)
Bennet et al. <sup>57</sup> (1963)	194	H	300 mg seguida por 50 mg/dia (6 dias)

B = betametasona; D = dexametasona; H = hidrocortisona; M = metilprednisolona.



**Tabela 4** - Estudos recentes referentes à terapêutica com corticosteróides: tipo do corticosteróide a ser utilizado, dose e duração do tratamento

Autor (ano)	Tipo de estudo	n	Droga	Dose (duração)
Bollaert et al. <sup>58</sup> (1998)	Randomizado Duplo-cego Controlado Multicêntrico	41	H	100 mg EV por 5 dias, então reduzir a dose pela metade a cada 3 dias.
Briegel et al. <sup>59</sup> (1999)	Randomizado Duplo-cego Controlado	40	H	100 mg EV seguida por 0,18 mg/kg/h até reversão do choque e, então, reduzir 0,08 mg/kg/h em 6 dias até a dose de 24 mg/dia.
Chawla et al. <sup>61</sup> (1999)	Randomizado Duplo-cego Controlado	44	H	100 mg EV 8/8 h durante 3 dias.
Annane et al. <sup>5</sup> (2002)	Randomizado Duplo-cego Controlado Multicêntrico	299	H	50 mg EV a cada 6 h durante 7 dias associada a 9- $\alpha$ -fluorocortisona 50 $\mu$ g/dia
Keh et al. <sup>60</sup> (2003)	Randomizado Duplo-cego Controlado	40	H	100 mg EV em 30 min seguida de 10 mg/h durante 3 dias
Oppert et al. <sup>62</sup> (2005)	Randomizado Duplo-cego Controlado	41	H	50 mg EV seguida de 0,18 mg/kg/h até reversão do choque, após 0,06 mg/kg/h durante 24 h e, então, reduzir 0,02 mg/kg/h a cada dia

EV = endovenoso; H = hidrocortisona.

evolução desses pacientes. Os membros deste comitê verificaram que a insuficiência adrenal é mais freqüente do que se imaginava e que a reposição com hidrocortisona poderia salvar a vida dessas crianças. Baseados neste fato, sugeriram a terapêutica com hidrocortisona para todas as crianças que apresentassem algum fator de risco para insuficiência adrenal e para aquelas que desenvolvessem choque refratário às catecolaminas. Eram considerados como pacientes de risco: crianças com púrpura *fulminans*, síndrome de Waterhouse-Friderichsen, crianças que apresentavam uma doença conhecida hipofisária ou adrenal e crianças que faziam uso de forma crônica de corticosteróides. A dose preconizada por este comitê variava de 1-2mg/Kg (dose de estresse) a 50 mg/kg (dose choque) em *bolus*, seguida pela dose de 2 mg/kg/hora em infusão contínua durante 24 horas<sup>62</sup>. Essas doses foram baseadas em dois estudos realizados em crianças com choque em decorrência da dengue<sup>63,64</sup>. Atualmente, essas doses são consideradas muito altas.

Em 2005, Hildebrandt et al. realizaram uma revisão da literatura com o intuito de avaliar a prática clínica em relação ao uso de corticosteróides no choque séptico em 25 UTI pediátricas do Reino Unido. Verificaram que, em 76% das UTI, eram utilizados corticosteróides de rotina, mas apenas uma UTI apresentava protocolo. Em 84% delas, a utilização acontecia na presença de hipotensão persistente, apesar do uso de drogas vasoativas, e a droga de escolha era a hidrocortisona em 79% das vezes<sup>65</sup>.

Assim sendo, novos ensaios clínicos, multicêntricos e randomizados são necessários para que seja possível traçar as verdadeiras diretrizes em relação à terapêutica com corticosteróides em pacientes com choque séptico na suspeita de insuficiência adrenal. Até lá, deixamos como sugestão a utilização de hidrocortisona, assim que seja detectada a refratariedade do choque às catecolaminas, em baixas doses (10 mg/kg de ataque, seguida de 100 mg/m<sup>2</sup>/dia de 6/6 horas), por 5 dias ou até que sejam suspensas as drogas vasoativas. Quanto à dosagem de cortisol basal e ao teste de estímulo com ACTH, sugerimos a sua realização, quando possível, em todas as crianças com choque refratário às catecolaminas, com o intuito de guiar a terapêutica, e não de instituí-la.

### Conclusão

Insuficiência adrenal é comum e subdiagnosticada em crianças com sepse grave e choque séptico. Acreditamos que, na presença de choque refratário às catecolaminas, a realização do teste de estímulo com ACTH tenha um importante valor prognóstico, auxiliando na identificação dos pacientes com insuficiência adrenal relativa e servindo como guia terapêutico.

Dúvidas ainda persistem em relação à terapêutica. Novos ensaios clínicos multicêntricos e randomizados são necessários para determinar se a terapêutica com baixas doses de hidrocortisona contribuirá para diminuir as taxas de morbimortalidade sem um aumento significativo de eventos adversos.

**Referências**

- Sessler CN, Shepherd W. New concepts in sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:465-72.
- Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*. 2001;29:S109-16.
- Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroids treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995;23:1430-9.
- Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 1995;23:1294-303.
- 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;288:862-71.
- Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32:S527-33.
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004;329:480-9.
- Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:855-9.
- Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000;28:1038-44.
- Casartelli CH, Garcia PCR, Piva JP, Branco RG. Insuficiência adrenal na criança com choque séptico. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:S169-76.
- de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld ABJ. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35:1-8.
- Annane D, Cavaillon JM. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock*. 2003;20:197-207.
- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*. 2002;122:1784-96.
- Pizarro CF. Insuficiência adrenal absoluta e relativa em crianças com sepse grave e choque séptico [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.
- Marik PE, Zaloga GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin*. 2001;17:25-38.
- Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med*. 1997;337:1285-92.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroids insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348:727-34.
- Bouachour G, Tiro P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adreno-cortical function during septic shock. *Intensive Care Med*. 1995;21:57-62.
- Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*. 1995;98:266-71.
- Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999;80:51-5.
- Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. 1991;337:582-3.
- Rivers EP, Gaspari M, Saad GA, Mlynarek M, Fath J, Horst HM, et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest*. 2001;119:889-96.
- Rydvall A, Brandstrom AK, Banga R, Asplund K, Backlund U, Stegmayr BG. Plasma cortisol is often decreased in patients treated in an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2000;26:545-51.
- Menon K, Clarson C. Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3:112-6.
- Loisa P, Rinne T, Kaukinen S. Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;4:145-51.
- Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg*. 1977;186:29-33.
- Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;4:513-31.
- Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:923-31.
- Schein RM, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 1990;18:259-63.
- Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:29-35.
- Bollaert PE, Fieux F, Charpentier C, Lévy B. Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. *Shock*. 2003;19:13-5.
- Bone M, Diver M, Selby A, Sharples A., Addison M, Clayton P. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics*. 2002;110:563-9.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;335:1206-12.
- Jurney TH, Cockrell JL, 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;92:292-5.
- Finlay WE, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet*. 1982;19:1414-5.
- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal Insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 2003; 31:141-45.
- Langer M, Modi PB, Agus M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:448-53.
- Siroux V, De Backer D, Yalavatti G, Mélot C, Gervy C, Mockel J. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med*. 2005;33:2479-86.
- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;139:194-204.
- Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350:1629-38.

41. Perla D, Marmorston J. Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections. *Endocrinology*. 1940;27:367-74.
42. Hahn EO, Houser HB, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications. *J Clin Invest*. 1951;30:274-81.
43. Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock: resurrection of the last rites? *Crit Care Med*. 1998;26:627-30.
44. Sessler CN. Steroids for septic shock: back from the dead? (Con). *Chest*. 2003;123:482S-9S.
45. Balk RA. Steroids for septic shock: back from the dead? (Pro). *Chest*. 2003;123:490S-9S.
46. Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29:S117-20.
47. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Resp Dis*. 1988;138:62-8.
48. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1987;317:659-65.
49. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987;317:653-8.
50. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effect of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med*. 1984;311:1137-43.
51. Thompson WT, Gurley HT, Lutz BA. Inefficacy of corticosteroids in shock (double-blind study). [Abstract]. *Clin Res*. 1976;24:258A.
52. Lucas CE, Ledgerwood AM. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg*. 1984;119:537-41.
53. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg*. 1976;184:333-41.
54. Klastersky J, Cappel R, Debusscher L. Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. A double-blind study. *N Engl J Med*. 1971;284:1248-50.
55. Bennett IL, Finland M, Hamburger, Kass EH, Lepper M, Waisbren BA. The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections. *JAMA*. 1963;183:462-5.
56. Rogers J. Large doses of steroids in septic shock. *Br J Urol*. 1970;42:742.
57. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998;26:645-50.
58. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med*. 1999;27:723-32.
59. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:512-20.
60. Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med*. 1999;27:A33.
61. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Gräf KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine level in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2457-64.
62. Carcillo JA, Fields AI; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30:1365-78.
63. Sumarmo. The role of steroids in dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987;18:383-9.
64. Min M, U T, Aye M, Shwe TN, Swe T. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1975;6:573.
65. Hildebrandt T, Mansour M, Al Samsam R. The use of steroids in children with septicemia: review of the literature and assessment of current practice in PICUs in the UK. *Pediatr Anesth*. 2005;15:358-65.

Correspondência:

Cristiane Freitas Pizarro  
Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647  
CEP 05403-900 – São Paulo, SP  
Tel.: (11) 3256.4638  
E-mail: crispizarro@terra.com.br