
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
TESE DE DOUTORADO**

**REPOSIÇÃO DE CORTICOESTERÓIDES
EM CRIANÇAS COM CHOQUE SÉPTICO**

Carolina Friderich Amoretti
cfamoretti@hotmail.com

Porto Alegre, 2012

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró- Reitoria de Pesquisa e Pós- Graduação
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança
Doutorado em Pediatria

REPOSIÇÃO DE CORTICOESTERÓIDES EM CRIANÇAS COM CHOQUE SÉPTICO

Carolina Friedrich Amoretti

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de
Medicina da PUCRS para obtenção de título de
Doutora em Medicina, área de concentração em
Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny R. Garcia

Porto Alegre, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA

524r Amoretti, Carolina Friedrich

Reposição de corticoesteroides em crianças com choque séptico / Carolina Friedrich Amoretti. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

85 p.: gráf. tab. Inclui artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Doutorado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. HIDROCORTISONA/uso terapêutico. 2. CORTICOESTEROIDES/uso terapêutico. 3. HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓPICO/administração e dosagem. 4. ESTIMULAÇÃO QUÍMICA. 5. CHOQUE SÉPTICO/terapia. 6. EVOLUÇÃO CLÍNICA. 7. CRIANÇA. 8. LACTENTE. 9. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA. 10. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. 11. MÉTODO DUPLO-CEGO. 12. EFEITO PLACEBO. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Título.

C.D.D. 618.92944
N.L.M. WK 755

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

Carolina Friedrich Amoretti

End: Rua Machado Neto, 281/ 802A, Bairro Pituba – Salvador

Fone: (71) 3012 0566/ (71) 9115 0424

CREMEB: 20610

Órgão Financiador: CAPES

Conflito de interesse: NENHUM

"Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende."

Leonardo da Vinci

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Celiny Ramos Garcia, por sua disponibilidade e entusiasmo em ensinar, sua confiança e incentivo ao longo destes 5 anos de pesquisa.

Ao Doutor Ricardo Garcia Branco, pela inspiração e idealização do projeto, além de sua estimada colaboração na logística e revisão deste trabalho.

Aos mestres Professor Doutor Jefferson Pedro Piva e Professoras Doutoradas Lícia Maria Oliveira Moreira e Priscila Pinheiro Ribeiro Lyra, além das amigas Professoras Mestres Lara de Araújo Torreão e Raquel Simbalista de Queiróz pelo incentivo para que eu prossiga no caminho acadêmico.

À Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, aqui representando toda sua equipe de médicos plantonistas, residentes, enfermeiras e técnicos responsáveis pelos cuidados dos pacientes incluídos neste estudo.

Agradecimento especial a todos os médicos residentes e ex-residentes que participaram ativamente da identificação e do recrutamento de pacientes para este estudo: Marina Augustin, Geniara Conrado, Emilene Jarmola, Rita Camargo, Cecília Korb, Felipe Cabral, Tiago Dalcin, Roberta Lenz, Greice Birck, Cristian Tonial e Fernanda Barbosa.

Ao curso de Pós Graduação da PUCRS, por propiciar este contato intenso com um ambiente de pesquisa e com professores interessados e comprometidos com o aprendizado do aluno.

A Carla Carmo de Melo Rothmann, secretária da pós-graduação, por toda sua eficiência, além da solução de todas as dúvidas pessoais e de logística da realização das cadeiras, testes e datas de entregas.

A Ana Paula Lima, pela colaboração no recebimento de material, centralização da logística e solicitação de prontuários para revisão.

À grande amiga Melissa Rossi Calvão Dumas pelo incentivo entusiasmado e pela organização das horas de trabalho para que esta doutoranda estivesse disponível para a dedicação que este desafio exigiu.

À minha mãe, Maria Adélia Friedrich, por toda a base de meu aprendizado, por todo o incentivo, inspiração e amizade.

Ao José Ricardo Luz Amoretti, meu paciente marido, pelo amor, apoio e parceria incondicionais. Nenhum agradecimento é grande o suficiente!

À CAPES, pela bolsa de pesquisa.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito do tratamento com hidrocortisona e da resposta ao teste de estimulação adrenal com ACTH, com e sem relação ao cortisol basal, em pacientes pediátricos com choque séptico refratário a volume.

Método: Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado, incluindo crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas, entre junho/2008 e setembro/2012. Os pacientes tinham diagnóstico de choque séptico refratário a volume. Foi dosado cortisol basal e após, realizado o teste de estimulação com ACTH (1mcg/1,73m²). O paciente era então randomizado para tratamento com hidrocortisona ou placebo. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do referido hospital.

Resultados: Foram analisadas 56 crianças. A mediana de idade foi de 5 meses, e a mortalidade foi de 17,8%. A mortalidade foi mais alta entre pacientes que não responderam ao teste com ACTH, independente do tratamento recebido (36% *versus* 6%; p=0,01). Não houve diferença estatística entre os pacientes tratados ou não com hidrocortisona, com relação à mortalidade, horas e quantidade de drogas vasoativas e tempo de internação em UTIP. Este resultado se mantém, mesmo quando analisados separadamente os pacientes que responderam ou não ao teste do ACTH.

Conclusão: Pacientes que não respondem a estímulo com ACTH apresentaram mortalidade aumentada, independente do tratamento recebido. A reposição de corticoesteróides em crianças com choque séptico refratário a volume não mostrou melhora de mortalidade, ou dos outros desfechos avaliados neste estudo. Novos estudos são necessários para confirmar estes achados.

Unitermos: testes de função hipófise-adrenal, hormônio adrenocorticotrófico, hidrocortisona, doença crítica, sepse, choque, pediatria, criança.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate hydrocortisone treatment and response to ACTH adrenal stimulation test, with or without respect to basal cortisol, in children with volume refractory septic shock.

Method: Randomized placebo controlled clinical trial, including children admitted to the Pediatric Intensive Care Unit at São Lucas Hospital (HSL-PUCRS, Brazil) with a diagnosis of volume refractory septic shock, between Jun/2008 and Sep/2012. Basal cortisol level was determined and, then, ACTH test (1mcg/1,73m²) was performed. Then, patients were randomized to hydrocortisone or placebo treatment groups. Study protocol was approved by the HSL's ethics committee.

Results: Fifty six patients were analyzed. Median age was 5 months old, and mortality was 17.8%. Mortality rate was higher in patients that failed to respond to ACTH test, regardless of treatment (36% *versus* 6%; $p=0.01$). There was no difference between treatment groups regarding time and dose of vasoactive drugs, PICU length of stay and mortality, even when those who fail to respond to ACTH test were analyzed separately.

Conclusion: Mortality was higher among patients who failed to respond to ACTH stimulation test, regardless of group of treatment. In our study, steroid replacement in children with volume refractory septic shock failed to improve mortality or any other studied outcome. More studies are needed to confirm these results.

Uniterms: *pituitary-adrenal function tests, adrenocorticotropic hormone, hydrocortisone, critical illness, sepsis, shock, sepsis, pediatric, child.*

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO III

Figura 1. Curvas de Kaplan Meier.....	62
Figura 1.A - todos os pacientes conforme tratamento	62
Figura 1.B- todos os pacientes conforme resposta ao teste.....	62

ANEXO 6

Figura 2 – Banco de dados – parte 1	83
Figura 3 – Banco de dados – parte 2	83

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1 - Reposição de corticóides em adultos com sepse grave ou choque séptico	37
Tabela 2 - Recomendações atuais sobre o ICRDC	39

CAPÍTULO III

Tabela 1 - Dados demográficos	59
Tabela 2- Variáveis clínicas e desfecho conforme grupo de tratamento.....	60
Tabela 3- Variáveis clínicas e desfecho conforme resposta ao teste com ACTH	61

ANEXOS

Tabela 1 - Solução 1 rediluída para TESTE ACTH 1 mcg/1,73m ²	80
Tabela 1 - Especificações do Banco de Dados.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	<i>Adrenal Corticotrophin Hormone</i> Hormônio adrenocorticotrófico, corticotrofina
CIRCI	<i>Critical illness related corticosteroid insufficiency</i> Insuficiência de corticoesteróides relacionado a doença crítica
CRH	<i>Corticotrophin-Releasing Hormone</i> Hormônio liberador de corticotrofina
dl	decilitro
Δmax	aumento máximo do cortisol pós estímulo
ECR	Ensaio clínico randomizado
FC	frequência cardíaca
F_{IO2}	fração inspirada de oxigênio
GH	<i>Growth Hormone</i> Hormônio do crescimento
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> <i>Fator estimulador de formação de colônia granulocito-macrófago</i>
HH	hipotálamo-hipófise
HHA	Hipotálamo-hipófise- adrenal
IC	índice cardíaco
ICRDC	Insuficiência de Corticoesteróides Relacionado a Doença Crítica
IGF-1	<i>Insulin growth factor -1</i> Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
IL-1	interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
ISSN	<i>International Standard Serial Number</i>
kg	quilograma
l	litro
LH	<i>Luteinizing hormone</i> Hormônio luteinizante
m²	metro quadrado
mcg	micrograma
MESH	<i>Medical Subjects Headings</i> Descritores médicos
mg	miligrama

min	minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
NNT	<i>Number needed to treat</i> Número necessário tratar
PAM	pressão arterial média
PaO2	pressão arterial de oxigênio
PIM 2	<i>Pediatric Index of Mortality II</i> Índice de mortalidade pediátrico 2
PICU	<i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
RR	risco relativo
RVS	resistência vascular periférica
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score</i> Escore fisiológico agudo simplificado
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i> Razão de mortalidade padrão
T3	triiodotironina
T4	levotiroxina
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor – α</i> Fator de necrose tumoral α
TRH	<i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i> Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Thyroid Stimulating Hormone Hormônio tireoide estimulante
TTI	Teste de Tolerância Insulínica
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
versus	versos

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1 APRESENTAÇÃO	15
1.1 INTRODUÇÃO	15
1.2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	18
1.3 OBJETIVOS	19
1.4 REFERÊNCIAS.....	21

CAPÍTULO II

2 ARTIGO DE REVISÃO	24
---------------------------	----

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL.....	50
------------------------	----

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES.....	73
-------------------	----

ANEXOS.....	75
-------------	----

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	76
--	----

ANEXO 2 - PROTOCOLO DE RECRUTAMENTO	79
---	----

ANEXO 3 - TABELA DE DILUIÇÃO DA SOLUÇÃO DE ACTH.....	80
--	----

ANEXO 4 - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	81
--	----

ANEXO 5 - BANCO DE DADOS	82
--------------------------------	----

ANEXO 6 - FLUXOGRAMA DE PACIENTES ANALISADOS	84
--	----

CAPÍTULO I

1 APRESENTAÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

A resposta neuroendócrina tem papel muito importante na resposta adaptativa do corpo humano a agressões. Durante a fase aguda de doenças graves, o eixo hipotálamo-hipófise é estimulado continuamente, regulando a liberação de todos os hormônios da hipófise anterior de maneira adequada para a manutenção de homeostase¹. No que se refere ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), as ligações neurosensoriais e liberação de citocinas, induzem liberação de hormônio liberador de corticotrofina (*CRH - Corticotropin-Releasing Hormone*) pelo hipotálamo de forma sustentada. O ACTH é liberado pela hipófise e estimula a produção de cortisol nas glândulas adrenais. O *feedback* negativo do cortisol sob o hipotálamo e a hipófise é vencido pela estimulação contínua do hipotálamo pelo estressor, levando a sustentação de níveis altos de ACTH, e, muitas vezes também de cortisol².

Entretanto, se uma agressão é sustentada ou grave e o eixo HHA é estimulado por tempo prolongado, a resposta pode não ser suficiente durante todo o tempo. Isto pode acontecer por diminuição da produção adrenal ou resistência periférica ao corticóide. Esta deficiência em suprir as necessidades do corpo é melhor denominada Insuficiência de Corticoesteróides Relacionada a Doença Crítica (ICRDC). Qualquer disfunção neste mecanismo homeostático está relacionada à alta mortalidade³⁻⁵.

Ainda que exista pouca dúvida sobre a importância do eixo HHA durante a doença crítica, há uma longa discussão sobre o diagnóstico de insuficiência e necessidade de tratamento. Os níveis de cortisol basal e após teste de estimulação adrenal considerados esperados e adequados para quadros de doença crítica foram definidos em consenso sobre ICRDC⁶, porém estudos anteriores a esta publicação utilizaram níveis de corte variáveis. Uma vez diagnosticada a insuficiência de corticosteróide, a hipótese de que reposição deste hormônio seria de algum benefício nestes pacientes foi testada. O tratamento de reposição com hidrocortisona apresentou alguns resultados positivos^{7,8}, que não foram comprovados em estudos posteriores⁹. Ainda assim, este é o tratamento recomendado para situações de ICRDC e objeto de alguns novos estudos, como o que apresentamos a seguir.

No **Capítulo 1** desta tese apresentamos uma breve introdução sobre a fisiologia do eixo neuroendócrino, focado no eixo HHA, e das bases da literatura que moldaram a hipótese inicial de nossa pesquisa. Seguindo, apresentaremos a justificativa e os objetivos do projeto.

No **Capítulo 2** é apresentada uma revisão sobre a fisiologia do neuroeixo e seu comportamento durante situações de doença crítica. Seguimos com uma revisão sobre a função e os testes do eixo HHA. Após, apresentaremos o texto de revisão "**Insuficiência de Corticosteróides em Doença Crítica – Diagnóstico e Tratamento em Adultos e Crianças**", sob avaliação para publicação na Revista Einstein (ISSN 1679-4580).

No **Capítulo 3** apresentamos o artigo original do nosso projeto, com o título "**Reposição De Corticosteróides Em Crianças Com Choque Séptico**". Este é o artigo sobre o ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo

realizado nesta tese. O fator de intervenção foi o uso de hidrocortisona como reposição corticoesteróide em crianças com choque séptico refratário a volume. Realizamos o teste da função adrenal com estímulo com ACTH antes do início do tratamento. Apresentamos todos os resultados bem como a discussão dos dados relevantes.

No **Capítulo 4** apresentamos as conclusões do ensaio clínico desta tese.

1.2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

O eixo hipotálamo-hipófise adrenal tem uma relação importante com a adaptação e sobrevivência em doenças críticas, e seu comportamento no choque séptico é bastante descrito. Dentre as causas de admissão em unidades de terapia intensiva, choque séptico é uma patologia frequente. Em adultos, em países desenvolvidos, a mortalidade por esta causa é de cerca de 30%¹⁰, enquanto no Brasil é descrita em 51,9%¹¹. A mortalidade em crianças é mais baixa, estimada em 10% em países desenvolvidos¹⁰, e 28% em uma unidade brasileira¹². Intervenções que possam alterar morbimortalidade em choque séptico são de extremo interesse. Os estudos sobre disfunção adrenal em crianças com choque séptico evidenciam uma alta incidência desta síndrome e uma forte associação com pior prognóstico em terapia intensiva pediátrica^{4,13,14}. Estes dados estão de acordo com os estudos realizados na população adulta, onde a reposição com corticoesteróides é controversa conforme a conclusão dos maiores estudos^{7,9}, mas indicada de acordo com consenso internacional sobre ICRDC⁶. Até o momento, não temos dados consistentes de literatura que evidenciem melhora em desfecho primário, como mortalidade, com a reposição de corticoesteróides especificamente na população pediátrica.

1.3 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- Avaliar o eixo hipotálamo-hipofisário através de estímulo adrenal e o efeito do tratamento com hidrocortisona em pacientes pediátricos com choque séptico refratário a volume.

Objetivos Específico:

- Determinar a associação do efeito do tratamento com hidrocortisona
 - no tempo de uso de droga vasoativa,
 - no índice de drogas vasoativas,
 - no tempo de internação na UTI Pediátrica;
 - na mortalidade.
 - Determinar o efeito da resposta ao teste de estimulação com ACTH
 - no tempo de uso de droga vasoativa,
 - no índice de drogas vasoativas,
 - no tempo de internação na UTI Pediátrica;
 - na mortalidade.
 - Determinar a incidência de falha de resposta ao teste ACTH nesta população pediátrica com choque séptico refratário a volume;
-
-

- Determinar a mortalidade relacionada ao estado de resposta ao teste de ACTH e nível do cortisol basal, categorizando os pacientes em 3 grupos prognósticos.
-
-

1.4 REFERÊNCIAS

1. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *European Journal of Endocrinology*. 2000;143:1-13.
 2. Annane D. The Neuroendocrine Response to Sepsis. In: Antonino Gullo JB, Philip D Lumb, Ged F. Williams, editor. *Intensive and Critical Care Medicine*. Verlag, Italia: Springer; 2002. p. 417 - 33.
 3. Annane D, Sebille V, Troche 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;23(283):1038-45.
 4. Casartelli CH, Garcia PCR, Branco RG, Piva JP, Einloft PR, Tasker RC. Adrenal response in children with septic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:1609-13. 2007;33:1609-13.
 5. Erichsen M, Lovas K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison´s disease, but young patients are at risk of premature death. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160:233-7.
 6. Marik PE, Pastores S, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. 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.
 7. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama*. 2002;288(7):862-71.
 8. 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. *British Medical Journal*. 2004;329(7464):480-92.
 9. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111-24.
 10. Carcillo JA, Fields A. Parâmetros de prática clínica para suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos e neonatais em choque séptico. *JPed*. 2002;78(6):449-66.
 11. <http://www.sepsisnet.org/PDF/Relatorio%20Nacional%20SSC.pdf>.
 12. Branco RG, Tasker RC, Garcia PCR, Piva JP, Xavier LD. Controle glicêmico e terapia insulínica em sepse e doença crítica. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83 (5 Supl):S128-36.
-

13. Hatherill M, Tibby S, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999;80(1):51-5.
 14. Pizarro CF, Troster E, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(4):855-9.
-

CAPÍTULO II

2 ARTIGO DE REVISÃO

“Insuficiência de Corticosteróides em Doença Crítica – Fisiologia,
Diagnóstico e Tratamento em Adultos e Crianças”

“Cortisteroid Insufficiency in Critical Illness-

Physiology, Diagnosis and Treatment in Adults and Children”

Porto Alegre, 2012

RESUMO

Este artigo objetiva revisar o uso de corticosteróides em pacientes com doença crítica com relação à fisiologia, diagnóstico, desfecho, prognóstico e recomendações atuais. Utilizamos como fonte de dados o site Pubmed, usando os descritores abaixo com correlações para MESH de sinônimos e termos relacionados. Publicações clássicas referentes ao tema também foram revisadas, sendo descritas as mais representativas. Apesar de conhecida a importância da função adrenal durante estados de estresse, como doenças graves, o diagnóstico de sua insuficiência hormonal e a terapia de reposição esteróide não apresenta resultados consistentes em todos os estudos, em grande parte devido à heterogeneidade do delineamento e da população de cada publicação. Em novembro de 2008, novo consenso sobre o tema propôs abordagem deste quadro como Insuficiência Corticosteróide Relacionado à Doença Crítica, sugerindo, na prática clínica, que a reposição de esteróide seja feita em pacientes sintomáticos, mesmo sem teste de reposta adrenal. Estudos na população pediátrica ainda precisam avançar, mas parecem se correlacionar bem com os dados encontrados em adultos. Em conclusão, apesar da boa quantidade e qualidade dos estudos sobre o tema, os resultados finais relacionados a desfecho primários são controversos. Novas diretrizes de diagnóstico e tratamento foram publicadas em novembro de 2008. Os dados iniciais em população pediátrica parecem se correlacionar com os dados em adultos.

UNITERMOS: testes de função hipófise-adrenal, hormônio adrenocorticotrófico, hidrocortisona, doença crítica, sepse, choque.

ABSTRACT

This paper intends to review the use of corticosteroids in critically ill patients regarding diagnosis, treatment, outcome, prognosis and new recommendations. We performed a search at Pubmed, using the key-words below, correlated MESH synonyms and related terms. Classic publications about the topic were also reviewed and selected depending on their relevance to the study objectives. We found that steroid replacement during critical illness is still a subject under discussion in medical literature. Although the recognized importance of adrenal function during stress situations such as critical illness, hormonal insufficiency and replacement treatment do not show consistent results in different studies, mainly due to study design and population heterogeneity. In November 2008, a new consensus suggested an approach to this subject as Corticosteroid Insufficiency Related to Critical Illness; and hormonal replacement in symptomatic patients, with or without testing the adrenal response. Pediatric population studies need improvement but results so far seem similar to those found in adults. In conclusion, although the good quality of studies about this issue, the final results related to primary endpoints are controversial. New guidelines to diagnosis and treatment were published in November 2008. Initial data in the pediatric population seems to correlate to adult data.

UNITERMS: *pituitary-adrenal function tests, adrenocorticotropic hormone, hydrocortisone, critical illness, sepsis, shock, sepsis*

Introdução ao Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal

Sistema nervoso central – O neuroeixo

A síndrome de adaptação, relacionando o eixo neuroendócrino a estados críticos, foi descrita por Selye em 1936. A descrição inicial compreende uma ação trifásica do organismo como resposta da uma injúria grave. Qualquer tipo de estímulo cria o mesmo padrão de reação, seja através de uma grande queimadura, exposição ao frio, trauma grave, excesso de exercício físico ou cirurgia. Na primeira fase, iniciada 6 a 8 horas após o estímulo, foram descritos edema do timo e baço, perda de gordura, principalmente hepática e erosões no trato digestivo. Por volta de 48h, na segunda fase, Selye descreveu edema adrenal com hipertrofia de tireóide e alterações microscópicas na hipófise. O autor chega a sugerir que a hipófise anterior possa deixar de produzir hormônio do crescimento (GH) e Prolactina, para, então, se focar na produção de adrenocorticotrofina (ACTH) e hormônio liberador da tireoide (TRH), que seriam mais importantes nesta fase. Na terceira fase, que acontece após alguns meses, o organismo volta a reagir como na primeira, o que não é mais adequado ¹.

Esta síndrome de adaptação foi similarmente descrita em humanos. A resposta inicial ao estresse inclui inativação do anabolismo periférico com atividade hipofisária aumentada. Esta resposta disponibiliza os substratos necessários e os mecanismos de defesa para sobrevivência². Esta adaptação também retarda o anabolismo, e portanto, é considerada como benéfica nesta fase da resposta ao estresse. Entretanto, para uma resposta adequada, o padrão pulsátil do ACTH, TSR, GH e mesmo Prolactina e hormônio luteinizante (LH) deve ser mantido.

Infecções graves, como sepse, ativam o neuroeixo através das citocinas, em especial IL-6. A resposta esperada inclui a imunomodulação e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise³. Assim, pacientes críticos com sepse são caracterizados por níveis altos de ACTH e platô de cortisol; além de diminuição de T3 e T4 nas primeiras 24 à 48h, com TSH possivelmente normal. Nos primeiros dias da sepse, níveis de GH estão altos, sem refletir os níveis de IGF-1. Na sepse tardia, os níveis de GH caem e perdem seu padrão pulsátil. Esta fase inclui níveis iniciais altos de vasopressina podendo ser seguidos por insuficiência deste hormônio em um terço dos pacientes⁴.

A reposição destes hormônios em situações de falha clínica de ação periférica foi hipotetizada como um dos tratamentos possíveis para pacientes em sepse. Entretanto, apesar da administração de GH regularizar o eixo, não foram descritos alterações de desfecho com sua infusão². O mesmo aconteceu com os hormônios tireoideos quando não administrados a pacientes em unidades cardiológicas, e hoje a reposição hormonal na síndrome do paciente eutireoideo não é indicada⁵. Como veremos na revisão a seguir, os estudos sobre o comportamento adrenal parecem seguir estes mesmos achados.

Sistema periférico - Fisiologia adrenal e ação do cortisol

O controle da função adrenal inicia no hipotálamo com a produção de hormônio liberador de corticotrofina (*CRH*). Este irá estimular a hipófise anterior a liberar ACTH, responsável por estimular a glândula adrenal a produzir e secretar cortisol. O ACTH é liberado em pulsos de amplitude variada durante o dia, resultando em níveis variados de cortisol. Estes níveis são mais altos ao acordar

pela manhã, e diminuem ao longo do dia. Sua concentração sérica mais baixa é atingida 1 a 2 horas após o início do sono ⁶.

No hipotálamo, a liberação de *CRH* pode ser estimulada por níveis séricos baixos de cortisol (sistema de *feedback* negativo), pelo ritmo circadiano e por situações de estresse. As células responsáveis pela produção do *CRH* se encontram principalmente no núcleo paraventricular do hipotálamo, região com várias conexões com sistema límbico (amígdala e hipocampo) e tronco cerebral. O *CRH* produzido é secretado no sistema porta hipofisário na eminência mediana do hipotálamo e, então, levado até a hipófise onde irá estimular a liberação de ACTH. É através desta interação que estímulos estressores são transmitidos até o hipotálamo, através de suas conexões com o tronco cerebral, chegando à eminência média do hipotálamo, secretando *CRH* que irá estimular produção de ACTH pela hipófise agindo, finalmente, na glândula adrenal, produzindo cortisol ⁶. A mesma ativação pode ocorrer via sistema límbico, em caso de estresse mental. Outros moduladores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) são a vasopressina (via *CRH*) e citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α , fator inibitório da migração macrófágica). Estas últimas são principalmente importantes na presença de doenças críticas ⁶.

Na periferia, O ACTH irá estimular a adrenal, especificamente o córtex adrenal, responsável pela produção e secreção de glicocorticóides (cortisol), mineralocorticóide (aldosterona) e andrógenos (hormônios pré-testosterona). Os glicocorticóides são os hormônios com maior atividade na resposta de adaptação a situações de estresse, como em doenças críticas ⁷. São eles também os responsáveis pela maior alça de *feedback* negativo do eixo, uma vez que seu nível sérico mais alto inibe a secreção de ACTH e de *CRH*.

A síntese de cortisol na adrenal acontece principalmente através da captação de colesterol e transformação em pregnenolona. A pregnenolona é a precursora dos principais produtos da adrenal: aldosterona, dehidroepiandosteneidiona e cortisol. Cerca de 80% do hormônio é sintetizado desta forma. Os 20% restantes são sintetizado a partir de acetato e outros precursores ⁷.

A atividade do cortisol depende de sua forma livre, o que corresponde a 10% do que é liberado pela adrenal. A maior parte dos 90% restante está ligada a transcortina. A transcortina é a principal proteína carreadora, mas a albumina também pode exercer este papel. Em situações de estímulo adrenal, como doença grave e sepse, o nível sérico de transcortina cai, chegando a 50% dos níveis anteriores, propiciando maior nível de cortisol livre ativo. Este é o caminho rápido para maior atividade do cortisol, uma vez que a adrenal não armazena o hormônio. Assim, os níveis séricos aumentados em situações de estresse se devem ao aumento da síntese (estimulado pelo aumento de ACTH) e ao aumento do cortisol livre (consequência da redução dos níveis de transcortina) ⁷.

Para que o cortisol exerça sua ação periférica, ele deve ser captado e ligado aos receptores intracelulares. Estes receptores agem no núcleo celular e influenciam a síntese de mais de um fator nuclear. A partir disso, acontece a síntese e a liberação de citocinas, moléculas de adesão celular e outros mediadores inflamatórios. A ação no sistema imune depende de cada situação específica. Nas áreas de inflamação aguda, o cortisol diminui o influxo de sangue e a atividade dos leucócitos; enquanto nas áreas de inflamação crônica, diminui a atividade das células mononucleares, a proliferação de vasos sanguíneos e a fibrose. Nas áreas linfóides, diminui a expansão das células T e B e ação das células T secretoras de citocinas. Além disso, o cortisol diminui a produção e a ação global das citocinas,

incluindo muitas interleucinas, TNF α e GM-CSF. Diminui também a produção de eicosanóides, a produção de IgG e a produção dos componentes do complemento⁷. Isto mostra uma ação anti-inflamatória importante, que inclui a redução do número e da função de uma série de células imunológicas (linfócitos T e B, monócitos, neutrófilos e eosinófilos), a diminuição da produção de citocinas e o aumento da produção do fator de inibição de migração de macrófagos⁷.

A ação periférica do cortisol apresenta efeitos metabólicos potentes. A ativação de enzimas envolvidas na gliconeogênese hepática e na inibição da captação da glicose por tecidos periféricos, como músculos esqueléticos, aumenta a glicemia. Hormônios como catecolaminas e glucagon também são liberados e a estimulação constante de cortisol estimula a produção de glicose a partir do catabolismo de proteínas e lipídios, além da resistência insulínica, levando à hiperglicemia. O cortisol pode, inclusive, influenciar a resposta hipertensora da noradrenalina através da estimulação dos receptores de catecolamina³. No tecido adiposo, a lipólise é ativada, liberando ácido graxo livre na circulação. Também acontece o aumento da degradação de proteínas, por aumento do catabolismo e diminuição do anabolismo. No sistema esquelético, causa bloqueio da indução do gene da osteocalcina mediada pela vitamina D₃ nos osteoblastos e modificação da transcrição dos genes da colagenase^{7,8}.

Além de influenciar a resposta dos receptores de catecolamina a noradrenalina, outras vias permitem que o cortisol exerça ação sob a pressão arterial. Existe a ação renal e vascular, através da sensibilização do músculo liso para a ação das catecolaminas e angiotensina. Neste aspecto, age em conjunto com os mineralocorticóides, procurando restabelecer a homeostase do sistema cardiovascular⁸.

Testando a adrenal

O padrão ouro para testar o eixo HHA em toda sua extensão é o Teste de Tolerância Insulínica (TTI). Este é o teste de escolha para pacientes não críticos⁸. Nele, o paciente tem o nível sérico basal de cortisol dosado e, estando em jejum, recebe uma dose de insulina para indução de hipoglicemia. A hipoglicemia serve como um estímulo estressor que, em situações normais, gera um aumento nos níveis de *CRH*, *ACTH* e, conseqüentemente, nos níveis séricos de cortisol. Desta forma o TTI pode avaliar de uma forma completa a resposta do eixo HHA. Entretanto, em doentes graves, existem alguns fatores que tornam este teste convencional difícil de realizar e interpretar.⁹ Primeiro, a resposta ao estresse já está ativada e os níveis de cortisol esperados são maiores que o normal. Segundo, o nível mínimo do cortisol esperado nestes pacientes não está bem estabelecido.¹⁰ Terceiro, TTI não é adequado para pacientes graves devido aos efeitos deletérios da hipoglicemia.

Diante destas limitações, outros testes são utilizados neste tipo de paciente, nem sempre avaliando o eixo HHA integralmente. Dois deles estão presentes em estudos com pacientes críticos.

Teste da Metirapona: Este composto é um bloqueador do último passo da síntese do cortisol. O teste de estimulação com metirapona objetiva provocar uma queda brusca nos níveis de cortisol que por sua vez ativam o mecanismo de *feedback* positivo para a liberação de *CRH* e *ACTH*. Assim, é possível avaliar a resposta central do eixo HHA.^{11, 12}

Teste da Estimulação com Adrenocorticotrofina: A estimulação com ACTH avalia apenas a porção final do eixo HHA, ou seja, a resposta direta da glândula adrenal à estimulação central (no caso, ACTH sintético). O teste consiste em dosar o nível de cortisol basal randômico, e novamente 30 ou 60 minutos após estimulação com ACTH sintético. A interpretação se baseia na avaliação do cortisol basal, do pico de resposta do cortisol após estímulo com ACTH, e da diferença entre estes dois níveis. Apesar de extensamente utilizado, ainda existe grande controvérsia quanto à dose de ACTH sintético a ser utilizada. A dose chamada de padrão de ACTH utilizada em adultos é de 250 mcg (equivalente a uma ampola). Entretanto esta dose gera níveis hormonais sabidamente acima dos fisiológicos. Doses menores, entre 0,5 e 1 mcg/1,73 m², poderiam ser mais sensíveis no diagnóstico de insuficiência adrenal, segundo alguns autores¹³⁻¹⁵. Estudos que avaliaram as duas doses do teste em comparação ao TTI, em pacientes não críticos, mostraram que ambos são adequados¹⁶⁻¹⁸. Nosso grupo fez esta avaliação, e também concluiu que o teste de estimulação com ACTH em dose de 1mcg/1,73m² equivale ao teste com 250 mcg/m², para pacientes pediátricos em choque séptico, podendo ser até mais sensível¹⁹.

O Eixo Hipotálamo- hipófise-adrenal na doença crítica

A fisiologia adrenal e sua relação com o estresse é bem estabelecida. A função dos corticosteróides liberados pela glândula nestas situações é voltada para a manutenção da homeostase, quebrada pelo estresse. Assim, procura-se manter condições adequadas para que o corpo possa responder ao estímulo e retornar ao seu estado basal^{6,7}.

A adrenal e seu comportamento durante uma doença crítica têm sido tema de muitos estudos nas últimas décadas. Inicialmente, hipotetizou-se que o uso de doses altas de corticóide por um período curto de tempo pudesse melhorar a resposta de todos os sistemas orgânicos em quadros de choque séptico²⁰. Esta terapêutica, contudo, não mostrou impacto na mortalidade e, pelo contrário, piorou o prognóstico em alguns estudos^{2,10,21}. A seguir, a idéia foi testar a reposição de esteróides em pacientes com déficit de resposta adrenal durante doenças críticas, mas em doses baixas e por período mais prolongado^{17, 20, 23}. Este tratamento se mostrou efetivo em alguns casos, mas o tema ainda é controverso. Atualmente, a revisão destes estudos tem sugerido uma idéia diagnóstica um pouco diferente das antigas "falência adrenal relativa" ou "absoluta": Insuficiência de Corticosteróides Relacionada à Doença Crítica (ICRDC)⁷. Nesta revisão, apresentamos artigos relevantes sobre diagnóstico e reposição de esteróides em doenças críticas, procurando relacionar à classificação de ICRDC na população adulta e pediátrica. Para isso, utilizamos a pesquisa no site Pubmed, usando os descritores citados, com correlações para MESH de sinônimos e termos relacionados. Publicações clássicas referentes ao tema também foram revisadas, sendo descritas as mais representativas.

Insuficiência de Corticoesteróides Relacionado à Doença Crítica em Pacientes Adultos

Em 2008, foi publicado o consenso sobre diagnóstico e tratamento de Insuficiência de Corticoesteróides Relacionado a Doença Crítica (ICRDC), texto que trata em conjunto casos anteriormente denominados insuficiência adrenal absoluta e

relativa ⁷. Alguns estudos produziram evidência da correlação entre função adrenal e desfechos clínicos. Os valores do cortisol destes estudos são atualmente considerados referência para o diagnóstico de ICRDC ⁷.

No mais relevante deles, Annane et al introduziram a idéia de que a resposta ao teste com ACTH pode ser um marcador importante da função adrenal (ou reserva adrenal) e que ela está associada com mortalidade em terapia intensiva de adultos ²⁴. Os autores estudaram 189 adultos com choque séptico avaliando o cortisol basal (CB), o aumento máximo do cortisol após estímulo com ACTH (Δ max) e sua relação com mortalidade em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Foram encontrados 3 grupos prognósticos diferentes. O primeiro grupo, com $CB \leq 34$ mcg/dl e Δ max > 9 mcg/dl, mostrou o melhor prognóstico (26% de mortalidade). O segundo grupo, com $CB \leq 34$ mcg/dl e Δ max ≤ 9 mcg/dl ou $CB > 34$ mcg/dl e Δ max > 9 mcg/dl, apresentou 67% de mortalidade. O terceiro grupo, com $CB > 34$ mcg/dl e Δ max ≤ 9 mcg/dl, teve a maior mortalidade (82%). Este estudo também sugere que o nível de cortisol basal pode representar diferentes graus de severidade da doença, com cortisol basal baixo (e boa resposta ao estímulo com ACTH) sendo encontrado em pacientes com doença menos severa, refletindo baixa mortalidade. Um estudo recente confirmou estas hipóteses ²⁵.

Apesar da maior parte dos estudos sobre função do eixo HHA ter sido realizada em pacientes com choque séptico, alguns estudos sugerem que ICRDC pode estar presente na maioria dos pacientes com doença crítica, como em pacientes com insuficiência respiratória ²⁶, pneumonia grave ²⁷, SDRA ^{28, 29}, lesão pulmonar ^{29, 30}, pancreatite ^{31, 32}, cirrose ^{33, 34} e outras hepatopatias ³⁵.

Tratamento da ICRDC em Adultos

Não existe, até o momento, nenhum tratamento definitivo para a ICRDC. O tratamento da insuficiência adrenal aguda descompensada, seja primária ou secundária, relacionada à doença crítica ou não, inclui restabelecimento do volume intravascular, preferencialmente com cristalóides. Atenção especial deve ser dada à glicemia. No mesmo momento, doses de estresse de reposição de corticosteróides devem ser iniciados. Apesar de corticosteróide em dose de reposição ser o tipo de tratamento mais estudado para ICRDC, este pode não ser o tratamento adequado em todos os casos. Por exemplo, quando a insuficiência de corticosteróides estiver relacionada à resistência periférica ao cortisol o tratamento de reposição pode não ser uma boa opção.

O uso de corticosteróides em doença crítica foi inicialmente avaliado devido a sua interação com o sistema imune. Para este fim, os estudos utilizaram corticosteróides em altas doses e por curto período de tempo. Duas metanálises publicadas em 1995 concluíram que este tipo de tratamento não melhora o desfecho clínico de pacientes com sepse e poderia aumentar o risco de infecções secundárias^{21, 22}.

O uso de corticosteróides como terapia de reposição (baixas doses e tempo prolongado) em adultos gravemente enfermos foi avaliado em vários estudos, a maioria deles em pacientes com sepse^{24, 36-40}. Contudo, a discussão se mantém devido a conclusões conflitantes publicadas por Annane et al, em 2002 e Spung et al, em 2008 (tabela 1)^{41, 42}.

Tabela 1 - Reposição de corticóides em adultos com sepse grave ou choque séptico

Autores	Delineamento	População	Intervenção	Desfecho	Resultados (Tratamento x Controle)
Bollaert et al ⁽³⁶⁾	ECR duplo cego, placebo controlado	41 pacientes com choque séptico com catecolamina por mais de 48 horas	300mg diários de hidrocortisona por 5 dias	Reversão do choque	68% <i>versus</i> 21% (95% CI 0,17 – 0,77; p= 0.007)
Briegel et al ⁽⁴³⁾	ECR duplo cego, placebo controlado	40 pacientes com choque séptico, suporte vasoativo e índice cardíaco > 4 l/min/m ²	Hidrocortisona em infusão contínua equivalente a 4,3 mg/kg/dia	Tempo para retirada de drogas vasoativas.	2 dias (1-6 dias) <i>versus</i> 7 dias (3-19 dias) (p= 0.005).
Chawla et al ⁽³⁷⁾	ECR duplo cego, placebo controlado	44 pacientes com choque séptico, em uso de vasoativos por mais de 72 horas	Hidrocortisona 300mg por dia	Reversão do choque (horas de suporte vasoativo)	74 <i>versus</i> 122 horas (p< 0,005)
Yildiz et al ⁽³⁹⁾	ECR duplo cego, placebo controlado	40 pacientes com choque séptico	Prednisolona 7.5 mg/dia (5 mg às 6 h + 2.5mg às 6 h)	Mortalidade em 28 dias	Sem diferença em mortalidade entre grupos (40% <i>versus</i> 55.6%, p=0.34)
Keh et al ⁽³⁸⁾	ECR duplo cego, placebo controlado Crossover	40 pacientes com choque séptico	Hidrocortisona 100 mg/dia até o terceiro dia	Estabilidade hemodinâmica	Melhora da PAM – p<0.001; FC – p< 0.001; RVS p< 0,01; IC p< 0.001; diminuição da necessidade de noradrenalina p< 0.001
Annane et al ⁽⁴¹⁾	ECR duplo cego, placebo controlado	300 adultos com choque séptico dependente de catecolaminas, com teste ACTH 250 mcg.	50 mg de hidrocortisona a cada 6 horas e 50 mcg/dia de fludrocortisona ou placebo	Mortalidade em 28 dias (pacientes não responsivos ao teste)	63% <i>versus</i> 53% OR 0,54 (95% CI 0,31 – 0,97; p=0,04) NNT 7
Sprung et al ⁽⁴²⁾	ECR duplo cego, placebo controlado	499 pacientes com sepse grave ou choque séptico	50 mg de hidrocortisona a cada 6 horas por 5 dias. 50 mg de 12/12h nos dias 6, 7 e 8 + 50 mg uma vez ao dia nos dias 9, 10 e 11.	Morte em 28 dias em pacientes que não tiveram resposta adequada ao teste com ACTH. Mortalidade geral em 28 dias.	Sem alteração da mortalidade. Aumento de infecções associadas

ECR = ensaio clínico randomizado; ACTH= Corticotrofina; PAM = pressão arterial média; NNT= número necessário tratar.

Algumas diferenças importantes entre os estudos de Annane et al⁴¹ e Sprung et al – CORTICUS⁴² devem ser levadas em consideração. Primeiro, a população estudada por Annane et al tinha maior gravidade (maior escore SAPS II). Segundo, a taxa de mortalidade em 28 dias no grupo placebo foi maior (61% no estudo de

Annane vs 32% no estudo de Sprung). Além disso, o recrutamento no estudo de Annane era permitido apenas dentro de 8 horas após atingir os critérios de entrada no estudo, comparado com 72h no estudo de Sprung. Também não foi usado fludrocortisona, mas Sprung argumenta que 200mg de hidrocortisona fornece aporte mineralocorticóide e que a absorção da fludrocortisona (enteral) é variável em estados de choque. A análise do subgrupo de pacientes que foi recrutado para o estudo CORTICUS nas primeiras 12h de quadro de choque, não mostrou diferença nos resultados. Contudo, uma análise dos pacientes de Sprung que mantiveram pressão abaixo de 90mmHg após 1 dia de volume e terapia vasopressora mostrou uma mortalidade de 56,1% no grupo placebo e redução absoluta de 11,2% no grupo da hidrocortisona (resultados similares àqueles publicados por Annane et al.).

Recomendações atuais

As recomendações do consenso sobre o uso de esteróide em choque séptico estão sintetizadas na tabela 2⁷.

Tabela 2 - Recomendações atuais sobre o ICRDC

Nomenclatura	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiência de Corticosteróides Relacionado a Doença Crítica (Critical illness related corticosteroid insufficiency – CIRCI)• Evitar termo insuficiência adrenal relativa ou absoluta
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none">• Delta cortisol (após teste de 250 mg ACTH) < 9 mcg/ml ou cortisol randômico < 10 mcg/dl (2B),• Não utilizar dosagem de cortisol livre (teste difícil de obter, nível sérico não estabelecido em pacientes com doença crítica) (2B)• Não utilizar o teste do ACTH para identificar os pacientes que deverão receber reposição esteróide (2B)
Tratamento de reposição	<ul style="list-style-type: none">• Dar preferência para hidrocortisona em pacientes com choque séptico (2B)• Doses moderadas podem ser consideradas em pacientes com lesão pulmonar aguda e SDRA grave e inicial (PaO₂/ FiO₂ < 200) antes do 14^o. dia de doença. Neste caso, os estudos foram realizados com metilprednisolona. (2B)
Dose em adultos	<ul style="list-style-type: none">• Hidrocortisona 200 mg/dia em 4 doses ou ataque de 100 mg, seguido de infusão contínua de 10 mg/h.
Duração do tratamento	<ul style="list-style-type: none">• Até 7 dias em pacientes com choque séptico (2B)• Até 14 dias em pacientes com SDRA (2B)
Término do Tratamento	<ul style="list-style-type: none">• A retirada do corticóide deve ser lenta e não abrupta.
Associação com mineralocorticoide	<ul style="list-style-type: none">• Associação com fludrocortisona é considerada ótima

ACTH= adrenocorticotrofina; SDRA = Síndrome do desconforto respiratório agudo; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; FiO₂= fração inspirada de oxigênio

A Adrenal em Crianças Criticamente Doentes

A primeira dificuldade em relatar a incidência de ICRDC em crianças está no critério de definição da síndrome. Hatherill et al⁴⁴ explorou diversas definições e encontrou uma variação de 12 a 85% na incidência de 'insuficiência adrenal' entre crianças com choque séptico. Hatherill e Sarthi descreveram aumento da necessidade de drogas vasoativas (dose ou tempo de uso) em pacientes com cortisol basal abaixo de 7,14 mcg/dl ou resposta inadequada ao teste com ACTH⁴⁴.⁴⁵ Pizarro descreveu incidência aumentada de choque resistente a catecolaminas em pacientes com algum grau de disfunção adrenal (RR 1,88, 95% IC 1,26 – 2,79)⁴⁶. Nenhum destes estudos mostrou alteração de mortalidade nos pacientes que receberam reposição com corticoesteróides.

Um único estudo encontrou diferença de mortalidade entre o grupo com insuficiência adrenal relacionada à doença crítica e o grupo com função adrenal normal, em crianças⁴⁷. Neste estudo, os autores avaliaram o eixo HHA em 22 crianças com choque séptico refratário a volume e drogas vasoativas. Uma resposta inadequada ao teste com ACTH em baixa dose (0,5 mcg/1,73m²) representou um aumento de 7 vezes na mortalidade.

Reposição de Esteróides em Crianças com Choque Séptico

Estudos sobre reposição de corticóide em crianças com choque séptico pediátrico são raros. Valoor et al. mostraram dados de 38 crianças em choque séptico que foram randomizadas para receber hidrocortisona ou placebo em um

estudo piloto sem cegamento⁴⁸. Não foi testada resposta a estimulação com ACTH. Os resultados não evidenciaram diferença na mortalidade ou no tempo de redução de drogas vasoativas. Como os próprios autores do estudo discutem, os resultados de estudos até hoje não comprovam ou refutam o papel da hidrocortisona em doses baixas e por tempo prolongado em choque séptico.

Em 2011, Hebbar et al. publicaram a revisão dos seus dados de 78 pacientes com choque (séptico ou não) com necessidade de drogas vasoativas e submetidos a reposição de corticoesteróides (hidrocortisona + fludrocortisona) de acordo com o protocolo da unidade. A redução da necessidade de dose de dopamina e noradrenalina foi significativa (10 x 4 mcg/kg/mim p=0,001 e 0,175 x 0,05 p= 0,039, respectivamente)⁴⁹.

O estudo com maior número de pacientes analisando o uso de reposição de corticoesteróides em pacientes com choque séptico pediátrico é uma análise secundária do estudo RESOLVE (que avaliou primariamente o uso de proteína C ativada em crianças com choque séptico)⁵⁰. Nesta coorte, 104 centros pediátricos em 18 países recrutaram 477 crianças com diagnóstico de choque séptico, em uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica. Destas, 193 crianças receberam corticóide (grupo exposto) e 284, não (grupo não exposto). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos no seguimento de uso de drogas vasoativas (4,5 x 4,3 dias, p=0,59), média de dias em ventilação mecânica (8,3 x 7,7 dias, p=0,38) e mortalidade em 28 dias (15,1% x 18,8%, p=0,3). Entretanto, por ser uma análise secundária, uma série de limitações deve ser discutida. O estudo é uma coorte retrospectiva, portanto não randomizado. Além disso, as indicações e a prescrição do uso de corticóide não foram padronizadas *a priori* (a amostra consiste de 53% de pacientes usando hidrocortisona, 29% dexametasona, 14% metilprednisolona e 4%

de prednisolona). Esta diferença na prescrição, sem diferenciar os pacientes na análise, torna mais difícil firmar uma conclusão para um corticoesteróide específico. Também não há cálculo de amostra para qualquer associação com o uso de esteróides. Ainda assim, o estudo é uma coorte bem delineada e com número expressivo de pacientes. Os resultados sugerem que o comportamento da disfunção adrenal e da resposta dos pacientes pediátricos seja semelhante aos adultos, com a mesma dificuldade de definição no tratamento.

Discussão

A fisiologia da glândula adrenal e de seus hormônios é bem descrita. Porém as variações do eixo HHA e a variação da ação do cortisol, especialmente durante uma doença grave, ainda são objetos de estudos. Além da regulação do ACTH pelo sistema nervoso central, a relação de cortisol livre/ cortisol ligado e sua captação e velocidade de ação intracelular também estão modificados nesta situação ⁷. A capacidade da adrenal em responder a todas estas mudanças é ponto crucial nesta resposta e na adaptação do ser a situações de estresse.

Os estudos sobre disfunção adrenal e reposição de esteróides em adultos criticamente doentes evoluíram bastante na última década, porém os resultados ainda são controversos. A partir das definições da síndrome publicadas em 2008, a comparação entre os estudos deve ser facilitada nos próximos anos ⁷.

Os resultados dos estudos sobre reposição em baixas doses e por tempo prolongado mostram dados promissores em relação à redução de mortalidade e, em especial, redução do tempo de suporte vasotativo ⁴¹. Outro grande estudo publicado concluiu que a reposição de esteróides não altera mortalidade e ainda pode aumentar o índice de superinfecção ⁴². Muitas são as diferenças entre as populações destas publicações. No entanto, em consenso, concluiu-se por reposição de esteróides em pacientes sintomáticos ⁷.

Estudos em crianças ainda estão definindo os critérios diagnósticos e a epidemiologia, existindo poucos dados sobre o uso terapêutico da reposição esteróide. No único estudo com desfecho primário disponível, não há evidências de alteração na mortalidade no grupo de crianças com choque séptico que fez uso de reposição com hidrocortisona.

É evidente a necessidade de estudos bem delineados que respondam a perguntas como qual o ponto de corte para definir disfunção adrenal em crianças criticamente doentes, qual a relação de disfunção adrenal com prognóstico e qual o benefício da reposição com esteróides em crianças com disfunção adrenal em terapia intensiva. Entretanto, acreditamos que os últimos estudos publicados não dão suporte a indicação do uso de reposição com corticóide em protocolos de choque séptico refratário a volume. Sendo assim, e levando em conta a hiperglicemia e a chance de infecção secundária a qual estes pacientes estão expostos, retiramos esta indicação do protocolo de nossa unidade.

Nota

Esta revisão encontra-se sob avaliação para publicação na Revista Einstein (ISSN 1679-4580) a partir do subtítulo "O Eixo Hipotálamo- hipófise-adrenal na doença crítica" sob título "**Insuficiência de Corticosteróides em Doença Crítica – Diagnóstico e Tratamento em Adultos e Crianças**"

REFERÊNCIAS

1. Selye H. A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents (reprint). *Journal of Neuropsychiatry*. 1998;10(2):231-2.
 2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
 3. Munford R, Tracey KJ. Is Severe Sepsis a Neuroendocrine Disease? *Molecular Medicine*. 2002;8(8):437-42.
 4. Annane D. The Neuroendocrine Response to Sepsis. In: Antonino Gullo JB, Philip D Lumb, Ged F. Williams, editor. *Intensive and Critical Care Medicine*. Verlag, Italia: Springer; 2002. p. 417 - 33.
 5. Wyne K. The role of thyroid hormone therapy in acutely ill cardiac patients. *Critical Care*. 2005;9:333-4.
 6. Arafah B. REVIEW: Hypothalamic Pituitary Adrenal Function During Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;9:3725-45.
 7. Marik PE, Pastores S, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. 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.
 8. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-93.
 9. Johnson KL, Rn CR. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *AACN Clin Issues*. 2006;17:39-49.
 10. Rai R, Cohen J, Venkatesh B. Assessment of adrenocortical function in the critically ill. *Crit Care Resusc*. 2004;6:123-9.
 11. Dorin RI, Qualls C, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;139(3):194-204.
 12. Marik PE, Zaloga G. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31(1):141-5.
 13. Weintrob N, Sprecher E, Josefsberg Z, Weininger C, Aurbach-Klipper, Lazard D, et al. Santard and Low-dose short adretocorticotropin test compared with insulin-induced hypoglycemia for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic multiple pituitary hormone deficiencies. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 1998;83(1):88-92.
-

14. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol*. 1996;44:151-6.
 15. Kazlauskaitė R, Evans, A., Villabona, CV, Abdu, TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4245-53.
 16. Dickstein G, Shechner, C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-orr Z, Adawi F, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of the day, and suggests new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:772-8.
 17. Crowley S, Hindmarsh P, Holownia P, Honour JW, Brook CG. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol*. 1991;130:475-9.
 18. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 mcg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1301-5.
 19. Amoretti CF, Garcia PRC. Comparação de duas doses do teste ACTH para Diagnóstico de Insuficiência de Corticosteróides durante Choque Séptico em Crianças. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança] - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2009.
 20. 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. *British Medical Journal*. 2004;329(7464):480-92.
 21. Lefering R, Neugebauer E. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 1995;23(7):1294-303.
 22. Cronin L, Cook D, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995;8:1430-9.
 23. Aneja R, Carcillo J. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child*. 2007;92(2):165-9.
 24. Annane D, Sebille V, Troche 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;283(283):1038-45.
 25. Lipiner-Friedman D, Sprung, C, Laterre PF, Weiss Y, Goodman S, Vogeser M, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med*. 2007;35:1012-8.
 26. Huang C, Lin H. Association between adrenal insufficiency and ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:276-80.
 27. Salluh J, Bozza F, Soares M, Verdeal JC, Castro-Farias-Neto HC, Lapa E Silva JR, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest*. 2008;134:947-54.
-

28. 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.
 29. Tang B, Craig J, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2009;37:1594-603.
 30. Meduri G, Headley A, Golden E. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1998;280:159-65.
 31. De Waele J, Hoste E, Baert D, Hendrickx K, Rijckaert D, Thibo P, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2007;33:1754-60.
 32. Eklund A, Leppaniemi A, Pettila V. Vasodilatory shock in severe acute pancreatitis without sepsis: is there any place for hydrocortisone treatment? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:379-84.
 33. Tsai M, Peng Y, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal Insufficiency in Patients With Cirrhosis, Severe Sepsis and Septic Shock. *Hepatology*. 2006;43:673-81.
 34. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal Insufficiency in Patients With Cirrhosis and Septic Shock: Effect of Treatment With Hydrocortisone on Survival. *Hepatology*. 2006;44:1288-95.
 35. Marik P. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease. *Intensive Care Med*. 2006;32:275-80.
 36. 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(4):645-50.
 37. Chawla K, Kupfer Y, Goldman I, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med*. 1999;27(A33).
 38. Keh D, Boehnk 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.
 39. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Kelestimur F, Tutus A. . Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002;6:251-9.
 40. Briegel J, Scheeling G, Haller M. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med*. 1996;22:894-9.
 41. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama*. 2002;288(7):862-71.
-

42. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111-24.
 43. Briegel J, Frost H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999;27(4):723-32.
 44. Hatherill M, Tibby S, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999;80(1):51-5.
 45. Sarthi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK. Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(1):23-8.
 46. Pizarro CF, Troster E, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(4):855-9.
 47. Casartelli CH, Garcia P, Branco RG, Piva JP, Einloft PR, Tasker RC. Adrenal response in children with septic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:1609-13. 2007;33:1609-13.
 48. Valoor HT, Singhi S, Jayashree M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: An exploratory study in a third world setting. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2009;10(1):121-5.
 49. Hebar K, Stockwell JA, Leong T, Fortenberry JD. Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with systemic inflammatory syndrome and vasopressor-dependent shock. *Crit Care Med*. 2011;39:1145-50.
 50. Zimmerman J, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:2-8.
-

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL

REPOSIÇÃO DE CORTICOESTERÓIDES EM CRIANÇAS COM CHOQUE SÉPTICO

Porto Alegre, 2012

INTRODUÇÃO

A integridade do eixo hipotálamo-hipófise é sabidamente importante para a homeostase do corpo durante situações de estresse, incluindo as doenças graves. Desde a descrição da síndrome de adaptação por Selye, em 1936, estudos mostraram a importância de que este eixo seja adequadamente ativado, gerando resposta ao estresse, sem alterar o seu padrão de funcionamento ^(1, 2).

Os hormônios regulados pelo eixo hipotálamo-hipófise (hormônio do crescimento, hormônio estimulador da tireóide, corticotrofina, testosterona, prolactina, entre outros) estão alterados em estados de doença crítica. Cortisol sérico e T3 baixo, além de hiperglicemia já se mostraram marcadores de mau prognóstico ⁽³⁾. Por sua vez, terapêutica hormonal, com reposição destes hormônios ao ponto de manter sua secreção fisiológica, ou de insulina para controle glicêmico, não demonstraram melhora consistente nos desfechos ⁽³⁻⁸⁾.

Choque, em especial choque séptico, tem sido um dos modelos de doença utilizado para estudar melhor o eixo neuroendócrino e sua adaptação em doença crítica. Isso é facilmente justificado, tendo em vista a grande prevalência destes casos e sua alta mortalidade. A mortalidade por sepse em adultos foi de 51,9% segundo o relatório de março deste ano do Instituto Latino Americano de Sepse, (Brasil 2005–2012, totalizando 10.262 pacientes adultos)⁽⁹⁾. Na população pediátrica, entretanto, a mortalidade pode ser tão baixa quanto 10% em países desenvolvidos ⁽¹⁰⁾.

Referente ao comportamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) durante um quadro de choque séptico, o que sabemos atualmente é que cortisol basal muito baixo (<10 mcg/dl) ou alto (25 ou 34, a depender do estudo) e falha do

paciente em responder ao estímulo adrenal com ACTH estão relacionados com alta mortalidade ^(11, 12). Os estudos sobre tratamento são controversos, sendo que os dados positivos obtidos por Annane et al ⁽⁴⁾, não foram repetidos por Sprung et al ⁽⁵⁾. De fato, este último estudo ainda mostrou aumento de efeitos adversos, como infecção secundária, entre os pacientes tratados com corticoesteróides. Apesar desta inconsistência de dados, o último consenso sobre Insuficiência de Corticoesteróides em Doença Crítica (ICRDC), indica tratamento com reposição de hidrocortisona no caso de doentes críticos sem resposta a terapêutica inicial ⁽¹³⁾.

O funcionamento do eixo HHA em crianças parece ser similar ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Também nesta população, não só a falta de cortisol ou a dificuldade de responder a um novo estresse com aumento do seu nível está relacionado a aumento de mortalidade. O mau funcionamento do eixo como um todo, mantendo um nível de cortisol basal alto também está descrito como fator de pior prognóstico ^(14, 16, 17).

Sendo assim, desenhamos um ensaio clínico randomizado com objetivo de avaliar o efeito do tratamento com hidrocortisona e da resposta ao teste de estimulação com ACTH, com e sem relação ao cortisol basal, em pacientes pediátricos com choque séptico refratário a volume.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Este é um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital São Lucas da PUC (registro 07/03996) e registrado no clinicaltrials.gov (NCT01047670). Os pacientes foram incluídos após os pais ou responsáveis legais concordarem com a participação da criança no estudo. O termo de consentimento informado foi assinado antes da randomização (anexo 1). O estudo não teve patrocínio e os autores declaram não haver conflito de interesse.

População de Estudo

Foram recrutados pacientes com (I) idade maior do que 1 mês; (II) diagnóstico de choque séptico segundo definição de choque séptico pediátrico ⁽¹⁸⁾ e (III) necessidade de dopamina (> 5 mcg/kg/min), dobutamina (> 5 mcg/kg/min) ou qualquer dose de noradrenalina/ adrenalina após adequada ressuscitação volumétrica (60 ml/kg de qualquer tipo de fluído por via endovenosa). Foram excluídos pacientes que apresentavam (I) doença de base associada com disfunção do eixo HHA; (II) uso de esteróides nas 4 semanas que precederam a doença atual; (III) uso prévio de etomidato; (IV) indicação formal para o uso de corticóide ou (V) contra-indicação formal para o uso de corticóides.

Randomização e Protocolo

A randomização foi realizada através de envelopes numerados, pré-randomizados, em blocos de 10, razão 1:1. Frascos idênticos contendo placebo ou hidrocortisona foram preparados em uma farmácia industrial e rotulados usando

letras (A, B, C, D) antes do início do estudo. Cada frasco de hidrocortisona continha 100mg de hidrocortisona em pó, para ser diluído em 10ml de NaCl a 0,9%. Cada frasco de placebo continha uma quantidade similar de um placebo em pó inócuo, para ser diluído em 10ml de NaCl a 0,9%. Duas listas indicando a droga (placebo ou hidrocortisona) referente a cada letra dos frascos (A, B, C, D) foram entregues pelo farmacêutico, em envelopes selados, aos investigadores principais do estudo.

Após recrutamento e randomização, as crianças que participaram do estudo tiveram cortisol basal medido, além dos exames laboratoriais de admissão. Um teste de estimulação com ACTH em baixa dose (1mcg/ 1,73 m²) foi realizado (anexo 3). Após os testes, as crianças receberam a droga em estudo (placebo ou hidrocortisona) na dose de 0,2ml/Kg/dose (correspondendo a 2 mg/kg/dose de hidrocortisona – 125 mg/m²/dia), a cada 8 horas, durante o tempo em que necessitaram suporte vasoativo, ou, no máximo 7 dias. Além dos dados laboratoriais, dados demográficos e de história prévia foram coletados.

O médico responsável poderia requerer a retirada do paciente do estudo a qualquer hora, caso considerasse a criança em risco.

Local de realização

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS. Esta unidade possui 13 leitos para tratamento intensivo de crianças com patologias clínicas gerais e realização de pós-operatório, incluindo pós-operatório de patologias cardíacas. A média de admissões é de 500 por ano, com mortalidade geral estimada em 5%.

Variáveis

Os pacientes foram caracterizados com descrição de idade (meses), gênero (masculino ou feminino), peso (kg) e sítio da infecção que originou o choque séptico (quando determinado: pulmão, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, trato urinário, sangue, outros).

O cortisol basal foi analisado para evidenciar casos de ICRDC de origem adrenal presente sem necessidade de estímulo adrenal exógeno. Cortisol basal adequado foi definido como maior do que 10 mcg/dl ⁽²⁾. Resposta adequada ao teste de estímulo com ACTH 1 mcg/1,73 m² foi definida como variação maior de 9 mcg/dl do cortisol pós o teste em relação ao cortisol basal. A chance de óbito foi calculada através do escore de gravidade dos pacientes, Pediatric Index of Mortality II (PIM2). Como forma de descrever a necessidade de suporte medicamentoso, foi utilizado o escore descrito por Wernovsky e cols ⁽³⁾ e Rosenzweig e cols ⁽⁴⁾, previamente utilizado em estudos em pediatria ⁽⁵⁾. dopamina x 1 + dobutamina x 1+ (adrenalina x 100) + (noradrenalina x 100) + milrinona x 10), sendo todas as drogas calculadas em mcg/kg/min - denominamos esta medida de índice de drogas vasoativas. Também foram calculados tempo de uso de drogas vasoativas (em horas), tempo de internação em unidade intensiva pediátrica – UTIP (em dias). Mortalidade foi analisada pelo número absoluto de pacientes e pela Standardized Mortality Ratio (SMR = mortalidade observada/ mortalidade esperada).

Análise estatística

Cálculo da amostra

Inicialmente, havíamos calculado a amostra com base na redução de horas de uso de drogas vasoativas para pacientes em choque séptico refratário a volume.

Para uma redução de 24 horas de drogas em 7 dias de internação de UTIP, calculamos uma amostra total de 160 pacientes.

Entretanto, em virtude das publicações de estudos relevantes sobre o tema com o desfecho mortalidade ^(5,15,19) e do objetivo principal deste estudo, um novo cálculo amostral foi realizado. Estimando uma redução de 45% na mortalidade de pacientes com choque séptico (considerando a mortalidade de 67% descrita para pacientes com falha da resposta ao teste com estimulação com ACTH OU cortisol basal maior do que 34 mcg/dl, e atingindo a mortalidade de 30%, descrito pelo mesmo autor para pacientes com resposta adequada ao teste de estimulação com ACTH E cortisol basal menor do que 34 mcg/dl ⁽³⁾), seria necessário um n de 50 pacientes para um poder de 80% com erro tipo I de 0,05, bilateral.

Análise das variáveis

As variáveis coletadas foram armazenadas em banco de dados no programa Excel 2007 (anexo 4). A análise foi realizada pelo programa SPSS 17.0 e Medcalc 12.4.0.

A análise estatística foi realizada de acordo com o grupo de randomização inicial de cada paciente (*intention-to-treat*). Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em médias (\pm desvio padrão) e categóricas, em percentagem. Os grupos foram comparados usando teste do Chi-quadrado ou de Fisher. Variáveis contínuas com distribuição não-normal foram expressas como medianas e intervalo quartil (IQ), e os grupos foram comparados usando teste de Mann–Whitney para amostras independentes e assimétricas. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$.

A análise gráfica dos dados referentes à mortalidade foi feita através de curvas de sobrevida (Kaplan-Meier).

A análise estatística foi realizada tomando-se em consideração os grupos de intervenção (placebo e hidrocortisona), de função adrenal (resposta ou falha ao teste do ACTH) e de cortisol basal. A relação do cortisol basal com a resposta ao teste foi avaliado segundo o modelo de 3 grupos de risco ⁽¹¹⁾ – Grupo 1 (cortisol basal \leq 34 mcg/dl e variação de cortisol pós teste (Δ) $>$ 9 mcg/dl), Grupo 2 (cortisol basal \leq 34 mcg/dl e $\Delta \leq$ 9 mcg/dl ou basal $>$ 34 mcg/dl e $\Delta >$ 9 mcg/dl) e Grupo 3 (basal $>$ 34 mcg/dl e $\Delta \leq$ 9 mcg/dl).

RESULTADOS

De junho de 2008 a setembro de 2012, 56 crianças foram analisadas, sendo randomizadas 27 para o grupo de tratamento com hidrocortisona e 29 para o grupo placebo. Neste período internaram 1883 pacientes na UTIP, sendo 320 com sepse grave ou choque séptico. Destes, 144 tinham choque séptico refratário e foram elegíveis para o estudo. Seis pacientes não aceitaram participar. Dos 138 pacientes restantes, 77 preencheram os critérios de exclusão (69 por uso prévio de corticoide e 8 por indicação formal de corticóide (meningococemia)). Dos 61 pacientes recrutados, excluímos 4 da análise por quebra do protocolo de coleta (exame não realizado) e em um por perda da amostra, totalizando 5 perdas. O Fluxograma de recrutamento e randomização está disponível no anexo 6.

Todos os pacientes incluídos tinham diagnóstico de choque séptico, segundo consenso pediátrico ⁽¹⁸⁾, sendo que 29 pacientes (52%) tinham choque de origem respiratória e 10 (18%), de causa abdominal. Todos os pacientes estavam em ventilação mecânica. A mortalidade esperada medida pelo PIM2 realizado no primeiro dia foi de 12. A mortalidade observada durante internação na UTIP foi de 10 (17,8%) pacientes, com SMR=0,83.

A mediana do cortisol basal foi de 24,4 mcg/dl (IQ 22,6), enquanto o pico de cortisol após estímulo com ACTH foi de 49,6 mcg/dl (IQ 25,3). Na amostra total, 6 pacientes (10%) apresentaram cortisol basal menor do que 10 mcg/dl; e 22 pacientes (39%) não responderam adequadamente ao estímulo com 1 mcg/1,73m² de ACTH.

A tabela 1 mostra as características demográficas gerais desta população. A comparação dos pacientes excluídos com os analisados não encontrou diferença.

Tabela 1 - Dados demográficos

Variável	Sem resposta ao teste ACTH		Com resposta ao teste ACTH		Todos os pacientes		Total (56)
	Hidrocortisona (8)	Placebo (14)	Hidrocortisona (19)	Placebo (15)	Hidrocortisona (27)	Placebo (29)	
Gênero[#]							
Masculino	6 (75)	11 (79)	14 (74)	8 (54)	20 (74)	19 (65)	39 (70)
Feminino	2 (25)	3 (21)	5 (26)	7 (46)	7 (26)	10 (45)	17 (30)
Idade (meses)[§]	14 (20,4)	7,5 (34,6)	4,3 (10,7)	3,5 (3,1)	6,3 (12,1)	5 (21,9)	5 (15)
Peso (quilos)[§]	6 (5,1)	6 (8,2)	5,8 (4,9)	5,0 (3,0)	6,0 (5,1)	6,0 (8,2)	6 (5,7)
Origem da seps[#]							
Pulmonar	3 (38)	7 (50)	11 (58)	8 (53)	14 (52)	15 (52)	29 (52)
Abdominal	2 (24)	1 (7)	6 (32)	1 (7)	8 (30)	2 (7)	10 (18)
Outro	3 (38)	6 (43)	2 (10)	6 (40)	5 (18)	12 (41)	17 (30)
Mortalidade esperada[#]	1 (12)	5 (36)	3 (16)	3 (20)	4 (15)	8 (28)	12 (21)
Mortalidade observada[#]	3 (36)	5 (36)	1 (5)	1 (7)	4 (15)	6 (20)	10 (17,8)

número absoluto (percentual) - § mediana (intervalo interquartil)

Avaliação de pacientes conforme grupo de tratamento

Não houve diferença de mortalidade em 28 dias entre os grupos tratados com hidrocortisona ou placebo, independente do estado de resposta ao teste de estímulo com ACTH (tabela 2 e figura 2.A). Não houve diferença em relação ao número de horas de uso de drogas vasoativas, índice de drogas vasoativas e tempo de internação em UTIP (tabela 2).

Nestes pacientes, encontramos ainda níveis de cortisol basal e pico de cortisol pós-teste equivalentes.

Tabela 2- Variáveis clínicas e desfecho conforme grupo de tratamento

Variável	Sem resposta ao teste ACTH		P	Com resposta ao teste ACTH		P	Todos os pacientes		P
	Hidro cortisona (8)	Placebo (14)		Hidro cortisona (19)	Placebo (15)		Hidro cortisona (27)	Placebo (29)	
Horas de DVA[§]	104 (81-120)	84 (34-150)	1	83 (60-132)	96 (70-122)	0,81	90,5 (60-120)	92 (67-144)	0,99
Índice de DVA[§]	72,5 (46,-128)	75 (20-267)	0,86	40 (27-52)	40 (25-55)	0,75	40 (30-65)	40 (20-135)	0,98
Cortisol Basal (mcg/dl)[§]	35 (21-46)	35 (24-67)	0,76	21,7 (17-30)	23,5 (9-29)	0,58	22,8 (17-37)	28,3 (15-39)	0,73
Pico de cortisol pós teste (mcg/dl)[§]	42 (30-52)	40,7 (29-72)	0,92	53,3 (48-60)	51,2 (45-59)	0,51	50,3 (45-60)	46,3 (36-64)	0,49
Tempo de internação em UTIP (28 dias)[§]	7 (5-10)	9 (3-15)	0,86	7 (6-17)	11 (9-24)	0,2	7 (6-17)	10 (6-18)	0,51
Óbito[#]	3 (38)	5 (36)	0,6	1 (5)	1 (6)	0,52	4 (15)	6 (20)	0,88

DVA = drogas vasoativas; UTIP = Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; # número absoluto (percentual); § mediana (intervalo interquartil)

Avaliação de pacientes conforme resposta ao teste de estímulo adrenal

Ao analisarmos os pacientes de acordo com a resposta ao teste com ACTH, encontramos uma mortalidade menor entre os pacientes que responderam adequadamente ao teste com ACTH, independente do tratamento recebido (8 *versus* 2, p=0,01) (figura 2.B e tabela 3). As demais variáveis (horas de drogas

vasoativas, índice de drogas vasoativas e tempo de internação em UTIP) não mostraram diferença (Tabela 3).

Tabela 3- Variáveis clínicas e desfecho conforme resposta ao teste com ACTH

Variável	Hidro cortisona		P	Placebo		P	Todos os pacientes		P
	Sem resposta ao teste ACTH (8)	Com resposta ao teste ACTH (19)		Sem resposta ao teste ACTH (14)	Com resposta ao teste ACTH (15)		Sem resposta ao teste (22)	Com resposta ao teste ACTH (34)	
Horas de DVA[§]	104 (81-120)	83 (60-132)	0,62	84 (34-150)	96 (70-122)	0,84	94 (58-145)	89 (63-138)	0,83
Índice de DVA	72,5 (46-128)	40 (27-52)	0,045	75 (20-267)	40 (25-55)	0,62	72,5 (30-222)	40 (26-56)	0,10
Cortisol Basal (mcg/dl)[§]	35 (21-46)	21,7 (17-30)	0,13	35 (24-67)	23,5 (9-29)	0,29	35,3 (23-57)	22,3 (14-29)	0,05
Pico de cortisol pós teste (mcg/dl)[§]	42 (30-52)	53,3 (48-60)	0,08	40,7 (29-72)	51,2 (45-59)	0,37	40,7 (29-64)	52,3 (46-60)	0,59
Tempo de internação em UITP (28 dias)	7 (5-10)	7 (6-17)	0,48	9 (3-15)	11 (9-24)	0,20	7,5 (4-15)	10 (7-18)	0,10
Óbito[#]	3 (38)	1 (5)	0,1	5 (36)	1 (6)	0,12	8 (36)	2 (6)	0,01

DVA = drogas vasoativas; UITP = Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
número absoluto (percentual) - § mediana (intervalo interquartil)

Avaliação de pacientes conforme dosagem do cortisol basal

Nesta amostra, cortisol basal randômico maior do que 10 mcg/dl não se mostrou relacionado com maior mortalidade (0/7 *versus* 10/49, p=0,44). Pacientes com cortisol basal randômico maior do que 34 mcg/dl apresentaram mortalidade de 33% (6/18), enquanto pacientes com cortisol menor do que este limite tiveram 10% (4/38) de mortalidade, com p=0,059.

Figura 1. Curvas de Kaplan Meier

Figura 1.A - todos os pacientes conforme tratamento

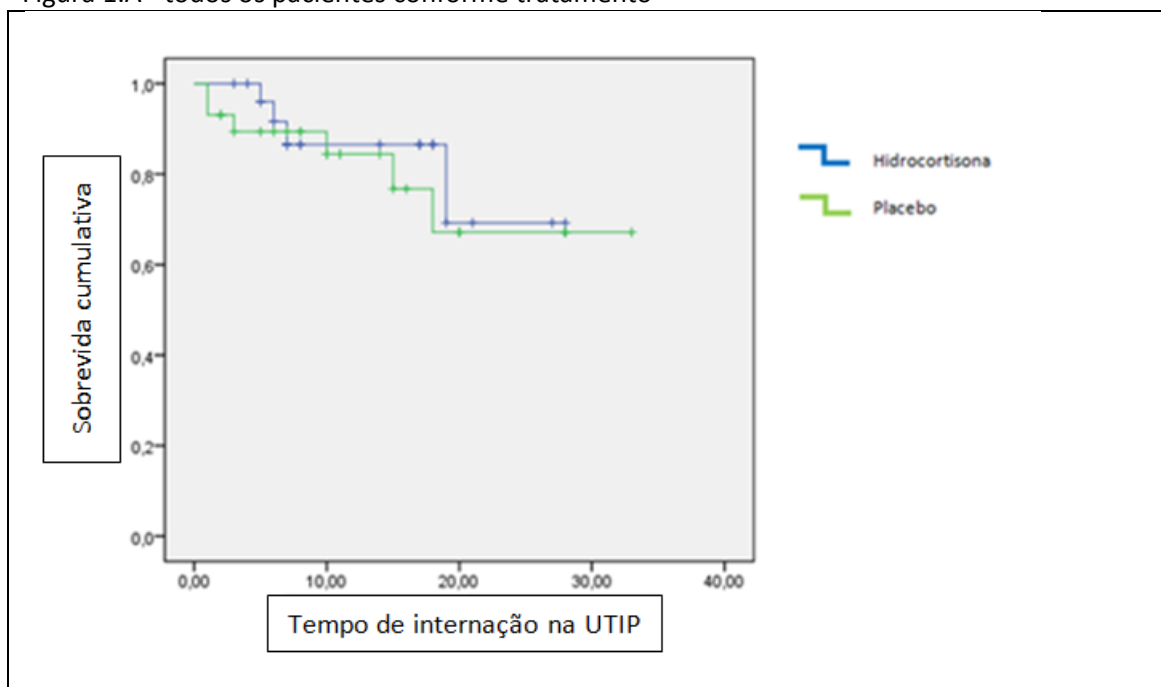
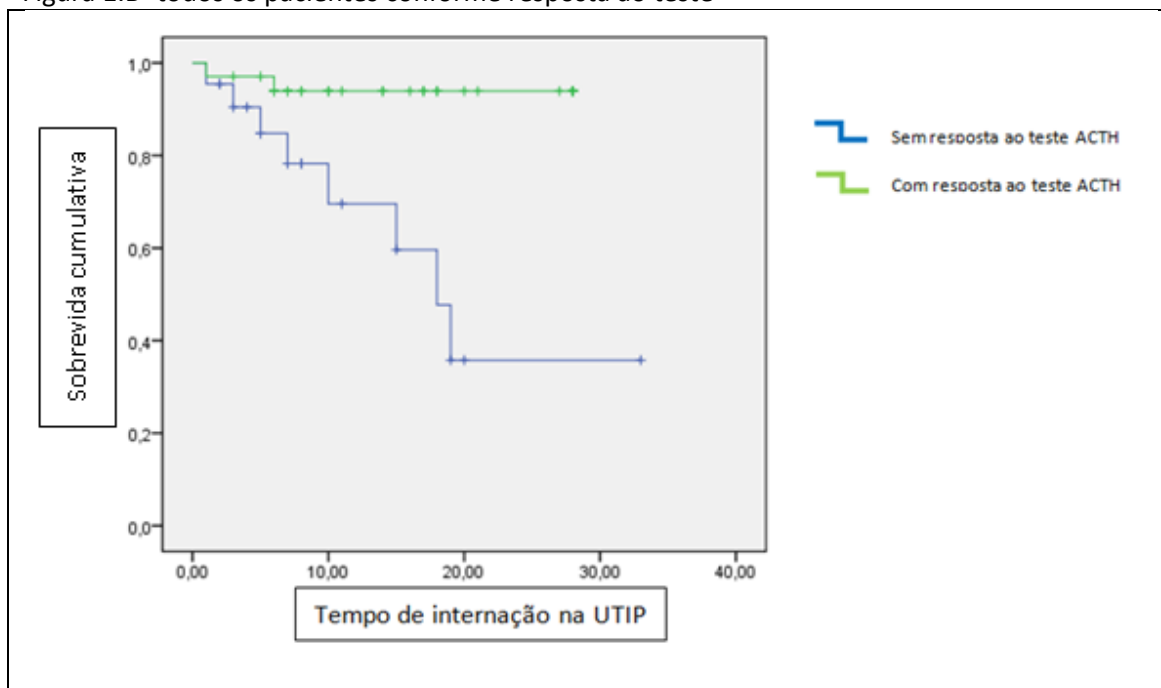


Figura 1.B- todos os pacientes conforme resposta ao teste



Avaliação de pacientes conforme cortisol basal e categoria de resposta ao teste de estímulo adrenal

Baseando a análise no modelo de grupos de mortalidade descrito, encontramos uma mortalidade de 3,7% entre aqueles pacientes com cortisol basal \leq 34 mcg/dl e variação de cortisol pós teste (Δ) $>$ 9 mcg/dl - estes pacientes são classificados como tendo resposta adrenal adequada. Entre os pacientes com cortisol basal \leq 34 mcg/dl e $\Delta \leq$ 9 mcg/dl ou $>$ 34 mcg/dl e $\Delta >$ 9 mcg/dl a mortalidade foi de 27,8%. Já entre os pacientes com cortisol basal $>$ 34 mcg/dl e $\Delta \leq$ 9 mcg/dl, a mortalidade chegou a 36%. A comparação entre o primeiro e o terceiro grupos (3,7 *versus* 36%) mostra um aumento de mortalidade significativo, com $p=0,02$ e RR de 9,8 (IC 95% 1,2 – 78; $p=0,03$). Entre os demais grupos não houve diferença de mortalidade.

DISCUSSÃO

Este é um ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado, que avaliou o efeito do tratamento com hidrocortisona e da resposta ao teste de estimulação com ACTH, com e sem relação ao cortisol basal, em pacientes pediátricos com choque séptico refratário a volume.

Em nossa amostra, encontramos mortalidade aumentada entre os pacientes que não responderam ao teste de estimulação com ACTH, independente destes terem sido tratados com hidrocortisona. Nestes pacientes que não responderam ao teste do ACTH, também, o cortisol basal tendeu a ser mais alto. O grupo com maior mortalidade foi aquele com cortisol basal ≥ 34 mcg/dl e variação pós teste ≤ 9 mcg/dl. Não houve diferença de mortalidade na população tratada com hidrocortisona, em relação ao grupo tratado com placebo. Este achado é verdadeiro, independente do estado de resposta da adrenal ao teste com estímulo de ACTH. Também não encontramos diferença entre os dois grupos de tratamento em relação ao uso de drogas vasoativas (tempo e dose) ou ao tempo de internação em UTIP.

A falta de resposta do grupo tratado com hidrocortisona em relação a mortalidade e demais parâmetros clínicos avaliados neste estudo, especialmente entre aqueles que não responderam ao teste de estimulação adrenal, sugere que a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise é completa, não dependendo apenas da resposta adrenal ao estresse. O papel da ação dos receptores periféricos de cortisol parece ser um componente de grande relevância neste quadro. Assim, apenas suplementação de cortisol pode não ser suficiente para corrigir esta disfunção.

O uso de hidrocortisona em crianças com choque séptico refratário faz frequentemente parte do protocolo de tratamento destes quadros em terapia intensiva pediátrica. Com base nestes achados e demais estudos publicados em adultos ⁽⁵⁾ e crianças ^(15, 19) mostrando falta de resposta ao uso de hidrocortisona em pacientes com choque séptico, podemos inferir que estas crianças recebem corticóide sem necessidade. Estas crianças estão expostas a todos os efeitos adversos da droga (incluindo diminuição da resposta imunológica), sem representar melhora do quadro de insuficiência HHA e, conseqüentemente, de mortalidade durante doença crítica.

O achado de que a mortalidade é alta em pacientes com falha de resposta ao teste com ACTH, especialmente naqueles com cortisol > 34 mcg/dl sugere que o comportamento da adrenal em crianças com choque séptico pediátrico possa servir como marcador de pior prognóstico. A disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, medida pela falha da adrenal em responder a um estímulo específico com ACTH em doentes críticos já foi relacionada com mortalidade. Annane et al., em 2000, mostrou a relação destes 3 níveis diferentes de mortalidade relacionados ao comportamento da adrenal antes e depois do teste com ACTH ⁽¹¹⁾. A maior mortalidade (82%) foi relacionada com pacientes com cortisol basal alto (>34 mcg/dl) e falha de resposta ao teste (variação de cortisol menor que 9 mcg/dl). Estes achados são consistentes e se repetem na literatura nos anos seguintes, apesar do ponto de corte para o cortisol basal variar ⁽¹²⁾. Esta mortalidade alta, relacionada à estratificação de acordo com a resposta ao teste ACTH e cortisol basal, já foi demonstrada em pacientes pediátricos criticamente doentes⁽²⁰⁾. Nosso estudo atual demonstra o mesmo tipo de relação da mortalidade com o cortisol basal e a resposta ao teste ACTH. A mortalidade chega a 36% entre os pacientes com cortisol basal

alto e falha de resposta ao teste, refletindo uma glândula adrenal bastante estimulada e trabalhando na sua potência máxima, sem condições de responder a um novo estímulo estressor. A relação com falha de resposta ao teste de ATCH e pior prognóstico em choque pediátrico é descrita por Pizarro et al. ⁽¹⁷⁾, relatando aumento de choque resistente à catecolamina em pacientes com falha de resposta, assim como por Hebar et al ⁽¹⁶⁾. Nosso grupo de estudos também relacionou a falha de resposta adrenal ao aumento de mortalidade na população pediátrica com choque séptico ⁽¹⁴⁾.

O consenso de Insuficiência de Corticoesteróides Relacionado à Doença Crítica, de 2008, orienta o uso de hidrocortisona em pacientes com choque séptico refratário, sem testar o eixo HHA. Os autores consideram o teste de ACTH um teste difícil de obter e com nível sérico não estabelecido em pacientes com doença crítica. Este consenso foi influenciado por uma grande metanálise publicada em 2004 ⁽²¹⁾. Por sua vez, esta metanálise é baseada nos resultados de outro ensaio clínico randomizado e duplo cego publicado por Annane et al. em 2002 ⁽⁴⁾. Neste estudo, os autores avaliaram a reposição com hidrocortisona e fludrocortisona em 300 pacientes adultos com choque séptico e identificaram melhora na mortalidade dos pacientes tratados com hidrocortisona, desde que estes apresentassem falha na resposta ao teste com ACTH. Mesmo sem serem confirmados por estudos posteriores, estes achados retomaram a questão da importância da falência adrenal na resposta ao estresse em situações de doença crítica, e sua relação com a mortalidade.

A falta de diferença da mortalidade em relação ao tratamento com hidrocortisona, como em nosso estudo, também foi observada no estudo Corticus⁽⁵⁾. Neste grande estudo multicêntrico europeu os autores randomizaram 499 pacientes

para receberem hidrocortisona ou placebo. Não houve resposta em relação à mortalidade em 28 dias, mesmo entre aqueles com falha na resposta ao estímulo adrenal com ACTH. O mesmo resultado é encontrado em estudos pediátricos de reposição de esteróides em pacientes com choque séptico ^(15, 19).

A sugestão de que disfunção hipotálamo-hipofisária e dos componentes periféricos deste eixo pode fazer parte da Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos ⁽³⁾ deve ser explorada. A infusão de GH em pacientes críticos regula o eixo, mas não melhora a mortalidade, podendo inclusive aumentá-la ^(3, 22). Da mesma maneira, o fato de o paciente apresentar uma glândula adrenal pouco responsiva a um estímulo de estresse além da doença crítica que o paciente está enfrentando, parece ser um marcador de mortalidade, mais do que um ponto em que possamos agir em relação ao tratamento.

Isoladamente, o cortisol basal nesta amostra foi mais alto em pacientes sem resposta ao teste do ACTH, exatamente aqueles com maior mortalidade. Possivelmente, o cortisol basal alto também pode servir como marcador desta população, uma vez que o teste com ACTH é caro e não realizado em uma série de hospitais.

A incidência de falha de resposta ao teste ACTH, descrevendo Insuficiência de Corticoesteróides Relacionado à Doença Crítica de origem adrenal foi de 40%. Este achado está de acordo com o descrito para pacientes pediátricos e está dentro do esperado para disfunção geral do eixo neuroendócrino em pacientes pediátricos críticos ^(23, 24).

Os autores do Survival Sepsis Campaign publicaram em 2012 uma análise do seu banco de dados, referente ao uso de hidrocortisona em choque séptico. Nesta coorte de pacientes, foram analisados 17.847 pacientes que usaram drogas

vasoativas entre 27.836 pacientes com sepse cadastrados na pesquisa. Daqueles, 8.992 (50,4%) utilizaram corticóide em dose baixa, como reposição em casos de choque séptico refratário a volume. Estes pacientes apresentaram aumento na mortalidade hospitalar em relação aos que não utilizaram reposição com corticoide (OR 1,18, IC 95% 1,09-1,23; $p < 0,001$)⁽²⁵⁾. Nossos resultados estão de acordo com a conclusão deste estudo, até hoje o estudo com maior número de pacientes publicado sobre o assunto. Somando-se a este os resultados do estudo CORTICUS⁽⁵⁾, acreditamos que não há evidência atual para indicar o uso de corticóide em protocolos de choque séptico refratário a volume. Sendo assim, e levando em conta a hiperglicemia e a chance de infecção secundária a qual estes pacientes estão expostos, retiramos esta indicação do protocolo de nossa unidade.

Algumas limitações do nosso estudo precisam ser discutidas. Tendo em vista que a ação do cortisol se dá pela sua porção livre, possivelmente a dosagem de cortisol livre contribuiria para o diagnóstico de insuficiência adrenal. Entretanto, este teste não está disponível com facilidade e a maioria dos estudos publicados descreve as variações de cortisol total como padrão para a resposta ao teste de estimulação adrenal. Além disso, devemos discutir o tamanho da amostra. Apesar de suficiente para análise do objetivo principal – mostrar redução da mortalidade nos pacientes que utilizaram hidrocortisona- isto dificulta análise de outros fatores. O fato do estudo não ser multicêntrico torna ainda mais importante a realização de estudo semelhante em outras unidade para avaliar os dados em amostra maior e mais abrangente.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o uso de reposição de corticoesteróide em pacientes com choque séptico refratário a volume, neste estudo, hidrocortisona, não mostrou melhora da mortalidade, independente da resposta adrenal a estimulação ao ACTH. Entretanto, pacientes com falha de resposta ao teste apresentaram risco aumentado de morte, independente do tratamento. A maior mortalidade é encontrada entre os pacientes com cortisol basal > 34 mcg/dl e a variação pós-teste ACTH ≤ 9 mcg/dl (36%) com RR 9,8 (IC 1,2 – 78; $p=0,02$) em relação aos pacientes com cortisol basal e resposta ao teste adequada. O cortisol basal, assim como a resposta ao teste com ACTH, pode servir como marcador de mau prognóstico nesta população. Estudos posteriores devem ser realizados para comprovar estes achados.

REFERÊNCIAS

1. Ellger B, Debaveye Y, Van den Berghe G. Endocrine interventions in the ICU. *Eur J Intern Med* 2005;16(2):71-82.
 2. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(1):20-31.
 3. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *European Journal of Endocrinology* 2000;143:1-13.
 4. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama* 2002;288(7):862-871.
 5. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111-124.
 6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
 7. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P, et al. Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients: a decision analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:407-413.
 8. Van den Berghe G, Willmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
 9. <http://www.sepsisnet.org/PDF/Relatorio%20Nacional%20SSC.pdf>.
 10. Carcillo JA, Fields A. Parâmetros de prática clínica para suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos e neonatais em choque séptico. *JPed* 2002;78(6):449-466.
 11. Annane D, Sebille V, Troche 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;283(28):1038-1045.
 12. Marik PE, Zaloga G. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(1):141-145.
 13. Marik PE, Pastores S, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. 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):1937-1949.
-

14. Casartelli CH, Garcia P, Branco RG, Piva JP, Einloft PR, Tasker RC. Adrenal response in children with septic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:1609-13 2007;33:1609-1613.
 15. Valoor HT, Singhi S, Jayashree M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: An exploratory study in a third world setting. *Pediatric Critical Care Medicine* 2009;10(1):121-125.
 16. Hebar K, Stockwell JA, Leong, T., Fortenberry, JD. Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with systemic inflammatory syndrome and vasopressor-dependent shock. *Crit Care Med* 2011;39:1145-1150.
 17. Pizarro CF, Troster E, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005;33(4):855-859.
 18. Kuch BA, Carcillo JA, Han YY, Orr RA. Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(4):501.
 19. Zimmerman J, Williams, MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:2-8.
 20. Lim SY, Kwon Y, Park MR, Han SG, Jeon K, Um SW, et al. Prognostic significance of different subgroup classifications of critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with septic shock. *Shock* 2011;36(4):345-349.
 21. 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. *British Medical Journal* 2004;329(7464):480-492.
 22. Takala J, Ruokonen E, Webster N, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased Mortality Associated with Growth Hormone Treatment in critically Ill Adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-792.
 23. Hebbar K, Rigby M, Felner EI, Easley KA, Fortenberry JD. Neuroendocrine dysfunction in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(1):35-40.
 24. Sarthi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK. Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):23-28.
 25. Casserly B, Gerlach H, Phillips GS, Lemeshow S, Marshall JC, Osborn TM, et al. Low-dose steroids in adult septic shock: results of the Surviving Sepsis Campaign. *Intensive Care Med* 2012;38(12):1946-1954.
-

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES

Os resultados encontrados neste estudo permitem as seguintes conclusões:

- A reposição de hidrocortisona em pacientes pediátricos com choque séptico refratário a volume não mostrou alteração
 - no tempo de uso de drogas vasoativas,
 - no índice de drogas vasoativas,
 - no tempo de internação na UTI Pediátrica ou
 - na mortalidade.

 - A falha de resposta ao teste ACTH mostrou associação com mortalidade. Este achado se manteve em ambos os grupos de tratamento.

 - A falha de resposta ao teste ACTH em pacientes pediátricos com choque séptico refratário a volume não mostrou alteração
 - no tempo de uso de drogas vasoativas,
 - no índice de drogas vasoativas,
 - no tempo de internação na UTI Pediátrica

 - A incidência da falha de resposta ao teste ACTH nesta população foi de 40%.
-

- A mortalidade foi significativamente mais alta entre aqueles pacientes com cortisol basal > 34 mcg/dl e variação de cortisol pós-teste ≤ 9 mcg/dl em relação aos pacientes com cortisol basal ≤ 34 mcg/dl e variação de cortisol pós-teste > 9 mcg/dl.
-

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

REPOSIÇÃO DE ESTERÓIDE EM CRIANÇAS COM CHOQUE SÉPTICO

Caros Pais ou Responsáveis:

Sabemos que este é um período muito difícil para você(s) uma vez que seu filho (a) foi internado nesta unidade de terapia intensiva pediátrica. Agradecemos se o (a) senhor (a) ler com atenção este folheto que descreve um projeto de pesquisa que estamos realizando aqui no Hospital São Lucas da PUC. Nós acreditamos que este é um estudo importante e agradecemos sua consideração.

Sobre o que é este estudo?

O nome deste estudo fala sobre *choque séptico*, que pode ser melhor explicado como infecção generalizada associada a queda na pressão arterial (pressão baixa). Na prática, estamos falando de crianças que ficam muito graves depois de pegarem uma infecção. Tratamentos que possam alterar o curso desta doença são de grande interesse. Recentemente, a reposição de esteróides em adultos, em pequenas doses e por tempo prolongado (> 5 dias), conseguiu reduzir a mortalidade em um grupo de pacientes com choque séptico.

Este estudo quer avaliar se o efeito deste medicamento em crianças com infecção grave é similar ao encontrado em adultos.

Por que meu filho (a) foi escolhido?

Todas as crianças internadas nesta unidade de tratamento intensivo pediátrico devido à infecção grave e precisando de ajuda de medicamentos para manter uma boa pressão do sangue serão convidadas a participar deste estudo.

Meu filho (a) tem que participar?

Não. É sua a decisão participar ou não. Se você concordar que seu filho(a) participe neste estudo e depois mudar de idéia, pode voltar atrás sem dar qualquer explicação. Isto não irá afetar em qualquer maneira o tratamento de seu filho(a).

O que irá acontecer se meu filho participar?

As crianças que participarem do estudo serão divididas em dois grupos. O primeiro grupo irá receber um medicamento chamado hidrocortisona (que pertence à família dos esteróides), durante 7 dias ou enquanto estiver necessitando de medicamentos que ajudem a manter a pressão do sangue adequada. As crianças que participarem no outro grupo receberam uma

substância sem nenhum efeito (chamado placebo). Os dois grupos de crianças farão exames de sangue todos os dias de manhã, junto aos exames de rotina feitos para qualquer paciente internado com infecção grave.

Até o dia em que os resultados destes exames sejam analisados, ninguém envolvido na pesquisa irá saber de que grupo cada criança faz parte.

Quais são os possíveis benefícios de participar?

A principal proposta deste projeto é mostrar que o medicamento hidrocortisona faz com que crianças com infecção grave necessitem menos medicamentos para manter a pressão do sangue. Além disso, é importante mostrar para a comunidade médica que este é um medicamento seguro para ser usado neste tipo de doença. Assim, os resultados deste estudo nos trarão dados médicos importantes, podendo beneficiar muitas crianças com infecção grave mais tarde.

Quais são os riscos/ desconfortos de participar?

O protocolo da pesquisa não introduz qualquer procedimento que não seja o necessário para o tratamento de seu filho (a). Hidrocortisona em doses mais altas do que as utilizadas neste estudo tem sido usada rotineiramente em crianças, como por exemplo em asma e reações alérgicas.

O uso de hidrocortisona pode causar aumento transitório nos níveis de açúcar no sangue, assim como inchaço. Estes efeitos serão monitorados e tratados adequadamente.

O que eu preciso fazer?

Nós estamos apenas pedindo sua permissão para o estudo. Se o senhor(a) aceitar, nós iremos organizar a participação de seu filho (a) no estudo.

Os resultados serão confidenciais?

Sim. Os resultados de cada criança apenas serão avaliados pelo grupo de pesquisadores. Todos os dados coletados serão anonimizados (sem nome). Depois de analisados todos os dados, estes resultados serão levados ao conhecimento da comunidade médica.

E se eu aceitar e depois quiser voltar atrás na minha decisão?

Vocês podem mudar de idéia a qualquer momento, sem necessidade de fornecer qualquer explicação.

E se houver algum problema?

Estamos nos certificando de que todo o processo desta pesquisa não cause danos à saúde de seu filho (a). Caso isto aconteça, a lei estabelece que seu filho terá direito a tratamento médico e indenização. Caso existam gastos adicionais, estes serão cobertos pelo orçamento do estudo.

Quem eu posso contatar se houver algum problema ou dúvida?

Em caso de qualquer dúvida em relação a este estudo, solicite ao médico que está cuidando de sua criança que entre em contato com:

Dra. Carolina Amoretti

Telefone: (51) 3339 6474

Caso o senhor (a) deseje informações atualizadas sobre este estudo, também pode solicitar contato com a pesquisadora acima.

Para qualquer pergunta sobre seus direitos como participante deste estudo, o senhor (a) pode entrar em contato com a Comissão de Ética e Pesquisa da PUCRS no telefone (51) 3320 3345.

Quem está organizando este estudo?

O Dr Pedro Celiny Garcia (Chefe da UTIP da PUCRS) e Dra Carolina Amoretti (doutoranda em Pediatria pela Faculdade de Medicina da PUCRS) são os responsáveis por este estudo. Contato pode ser feito pelo telefone acima.

1. Eu confirmo que li e entendi as informações contidas no folheto de informação para pais e responsáveis.
2. Eu entendo que nossa participação é voluntária e que eu posso desistir deste estudo a qualquer momento, sem explicar a razão, e sem que os cuidados médicos do meu filho(a) ou seus direitos legais sejam afetados.
3. Eu entendo que os dados coletados através da participação do meu filho(a) neste estudo são confidenciais e serão apenas disponíveis aos pesquisadores.
4. Eu concordo que o grupo de pesquisa tenha acesso aos arquivos médicos de meu filho(a).
5. Eu concordo que meu filho/ filha faça parte deste estudo

Nome da criança _____

Nome do Responsável _____

Nome do(a) pesquisador(a) _____

Assinatura do Responsável

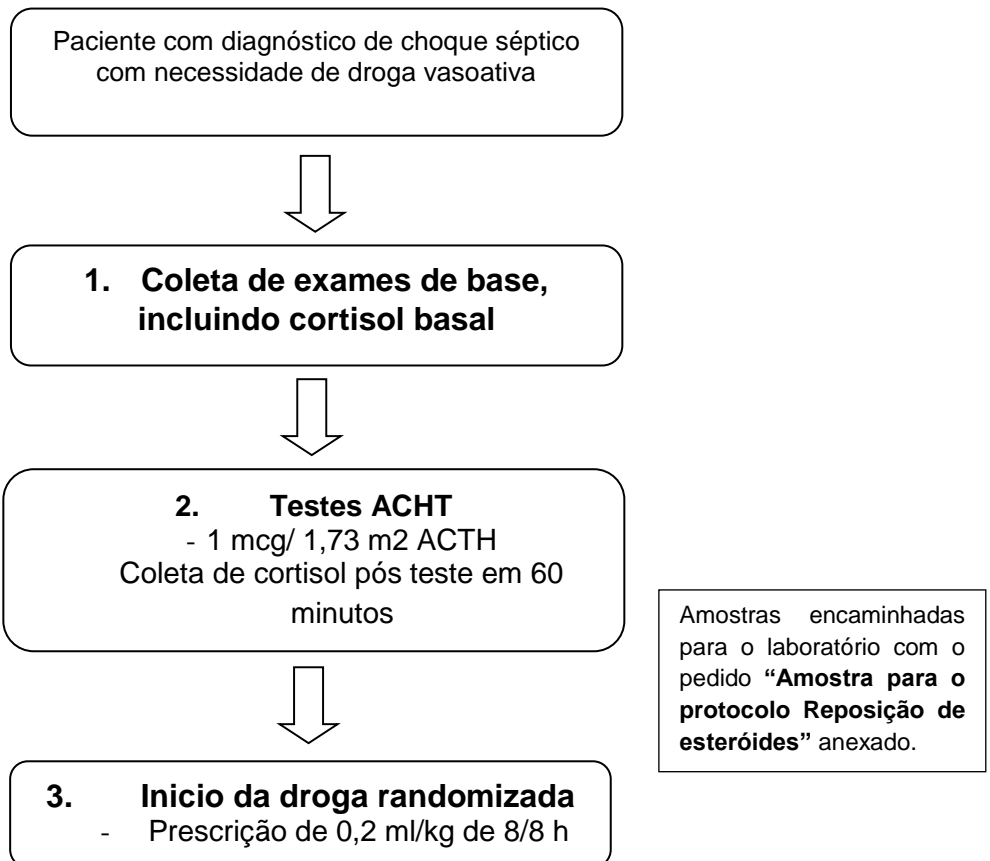
Assinatura do(a) Pesquisador(a)

Porto Alegre, de de .

OBRIGADO POR SUA ATENÇÃO!

ANEXO 2 - PROTOCOLO DE RECRUTAMENTO

Data _____ Registro Hospitalar _____
 Sexo _____ DN _____ Peso _____
 Data de internação na UTIP _____ Diagnóstico Inicial _____
 Origem da sepse _____ Germe isolado? Qual? _____
 VM início (data) _____ Início droga vasoativa (data e hora) _____
 Recrutamento (data e hora) _____
 Droga randomizada A B C D



Atenção Plantão Noturno

A prescrição da droga em estudo pode ser realizada APENAS após o teste com ACTH. Se paciente estável em vasoativos, é possível deixar para a equipe do dia fazer consentimento, coleta e prescrição.

ANEXO 3 - TABELA DE DILUIÇÃO DA SOLUÇÃO DE ACTH

1. Inicialmente, diluir 1 ml de ACTH em 9 ml de SF 0,9%
2. Para o teste de ACTH 1 mcg/1,73m², rediluir 1 ml desta solução em mais 9 ml de SF0,9% e aplicar 2,3 ml/m²- solução 1

Tabela 1 - Solução 1 rediluída para TESTE ACTH 1 mcg/1,73m²

Peso (kg)	SC (m2)	Volume para o teste (ml)
2,5	0,18	0,4
5	0,28	0,64
6	0,32	0,73
7	0,36	0,82
8	0,40	0,92
9	0,43	0,98
10	0,47	1,1
12	0,53	1,2
15	0,63	1,45
17	0,7	1,6
20	0,79	1,8
25	0,93	2,1
30	1,05	2,4
35	1,17	2,6
40	1,28	3
45	1,38	3,17
50	1,47	3,4
55	1,56	3,6

OBS: para pesos intermediário – usar regra de 3.

ANEXO 4 - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

No. Protocolo _____ Data _____

Registro _____ Sexo _____

DN _____ Peso _____ Comp/ Altura _____

Diagnóstico _____ Germe _____

VM início _____ VM fim _____

Ferritina inicial _____ IF _____ IGIV _____

PRISM/ PELOD/ PIM2

Admissão eletiva ____ Pos op _____ Bypass cardíaco ____

Dx alto risco _____ Dx baixo risco _____

PAS _____ PAD _____ FC _____

FR _____ PO2/ FiO2 _____ PaCO2 _____

TGO _____ INR _____ TP/ TTPA _____

Leuc _____ Plaq _____ BT _____

K _____ Gli _____ Bica _____

Cat _____ EB _____ Creatinina _____

Pupilas _____ Glasgow _____

Drogas vasoativas:

Droga	Dose inicial mcg/kg/min	Dose máx mcg/kg/min	Início (dia e hora)	Fim (dia e hora)
Dopa				
Dobuta				
Nora				
Adrenalina				
Outra:				

Droga randomizada A B C D

Data de início _____

Cortisol basal _____ ACTH 1mcg _____ ACTH 250 mcg _____

ANEXO 5 - BANCO DE DADOS

Tabela 1 - Especificações do Banco de Dados

Especificações do banco de dados	
Protocolo	Ordem do paciente recrutado e passível de análise
Masculino	Masculino= 1 Feminino= 2
Idade	Em meses
Peso	Em quilograma
%mortalidade	Chance de mortalidade calculada pelo PIM II
Sist adm	Sistema de admissão 1= sepse sem foco 2= sepse de foco pulmonar 3= sepse de foco abdominal 4= sepse de foco urinário 5= sepse de foco SNC
h DVA	Tempo de drogas vasoativas em horas
ind DVA	Índice de drogas vasoativas
Basal	Cortisol basal randômico
C1	Cortisol após o teste de ACTH
Delta	Diferença entre cortisol basal e pós teste
B>34	Cortisol basal maior de 34 mcg/dl 1= sim 2= não
Delta <9	Diferença entre cortisol basal e pós teste < 9 mcg/dl 1= sim 2= não
Anane	Classificação de mortalidade 1= ≤ 34 mcg/dl e $\Delta > 9$ mcg/dl 2= ≤ 34 mcg/dl e $\Delta \leq 9$ mcg/dl ou > 34 mcg/dl e $\Delta > 9$ mcg/dl 3= > 34 mcg/dl e $\Delta \leq 9$ mcg/dl
Óbito	1= sim 2 = não
TI	Tempo de internação em dias
Hidro	Grupo tratamento 1=sim (hidrocortisona) 2=não (placebo)

Protocolo	Masculino	Idade	Peso	%mortalidade	Sist adm	h DV	Ind DV	Basal	C1	Delta	B>34	Δ<9	Anane	Óbito	TI	Hidro
1	1	2	2,70	0,02	3	62,00	10	17,40	48,23	30,83	1	2	1	2	18	1
2	1	1	4,00	0,01	1	24,00	8	71,18	75,00	3,82	2	1	3	2	3	2
3	2	2	3,60	0,09	2	88,00	40	23,54	54,98	31,44	1	2	1	2	16	2
4	2	1	6,10	0,10	3	59,00	25	16,90	49,31	32,41	1	2	1	2	8	1
5	1	19	2,80	0,14	2	146,00	55	38,85	48,51	9,66	2	1	3	1	7	1
6	2	2	5,00	0,01	2	113,00	35	19,52	25,41	5,89	1	1	2	2	7	1
7	1	2	4,00	0,22	3	72,00	35	28,34	48,80	20,26	1	2	1	2	8	2
8	1	1	3,50	0,18	2	151,00	10	56,85	64,46	7,61	2	1	3	2	8	2
9	1	6	6,00	0,37	5	55,00	30	9,57	14,42	4,85	1	1	2	2	4	1
10	2	4	6,00	0,30	5	28,00	98	35,23	46,19	10,96	2	2	2	2	10	2
11	1	9	7,00	0,17	3	72,00	30	23,15	23,57	0,42	1	1	2	1	10	2
12	1	18	11,50	0,08	3	120,00	50	22,47	32,29	9,82	1	1	2	2	5	1
13	1	3	3,60	0,15	3	14,00	45	22,86	46,39	23,53	1	2	1	2	21	1
14	1	2	4,00	0,08	2	72,00	30	19,20	53,36	34,16	1	2	1	2	27	1
15	1	27	9,00	0,27	3	264,00	40	21,78	51,40	29,62	1	2	1	2	7	1
16	1	5	5,00	0,16	2	100,00	20	15,12	28,17	13,05	1	2	1	2	28	2
17	1	1	3,40	0,09	2	254,00	120	75,00	75,00	0,00	2	1	3	2	2	2
18	2	10	5,20	0,09	2	120,00	10	24,38	50,39	26,01	1	2	1	1	6	1
19	2	2	4,20	0,01	2	96,00	150	6,74	61,68	54,94	1	2	1	2	20	2
20	1	5	5,70	0,11	2	144	45	7,45	29,12	21,67	1	2	1	2	28	2
21	1	13	10,00	0,43	1	144,00	60	29,71	53,51	23,80	1	2	1	2	28	1
22	1	5	8,50	0,09	2	48,00	35	17,96	28,71	10,75	1	2	1	2	14	1
23	1	36	16,00	0,23	2	69,00	30	17,09	38,51	19,42	1	2	1	2	10	2
24	1	2	5,00	0,01	2	33,00	65	24,48	44,23	19,75	1	2	1	2	6	2
25	1	8	5,80	0,44	2	276,00	135	41,85	75,00	33,15	2	2	2	2	18	1
26	1	5	8,00	0,75	2	76,00	230	75,00	75,00	0,00	2	1	3	1	18	2
27	1	2	4,00	0,5	1	89,00	288	40,70	75,00	34,30	2	2	2	1	1	2
28	1	3	5,30	0,60	2	83,00	40	31,60	75,00	43,40	1	2	1	2	17	1

Figura 2 – Banco de dados – parte 1

Protocolo	Masculino	Idade	Peso	%mortalidade	Sist adm	h DV	Ind DV	Basal	C1	Delta	B>34	Δ<9	Anane	Óbito	TI	Hidro
29	2	2	2,00	0,05	2	89,00	105	10,50	55,40	44,90	1	2	1	2	7	1
30	1	4	3,50	0,01	2	264,00	60	13,90	75,00	61,10	1	2	1	2	7	1
31	1	1	4,50	0,04	1	96,00	35	23,40	62,70	39,30	1	2	1	2	7	1
32	1	15	8,80	0,09	3	72,00	70	41,80	58,60	16,80	2	2	2	2	6	1
33	2	6	6,00	0,93	4	264	20	75,00	75,00	0,00	2	1	3	2	33	2
34	2	7	6,30	0,03	2	144	30	10,40	45,50	35,10	1	2	1	2	17	1
35	2	2	4,10	0,01	2	96	5	3,70	46,30	42,60	1	2	1	2	7	2
36	2	5	7,00	0,04	5	192	15	5,20	56,90	51,70	1	2	1	2	11	2
37	1	15	7,00	0,02	2	72	40	17,70	38,00	20,30	1	2	1	2	5	1
38	1	4	4,00	0,07	1	96	20	11,40	54,10	42,70	1	2	1	2	14	2
39	2	12	7,00	0,34	1	48	40	29,70	71,30	41,60	1	2	1	2	10	2
40	1	3	3,70	0,01	3	96	100	75,00	75,00	0,00	2	1	3	2	19	1
41	1	5	10,00	0,03	2	24	20	4,20	6,90	1,70	1	1	2	2	11	2
42	1	30	13,00	0,96	5	144	30	38,10	43,40	5,30	2	1	3	1	15	2
43	2	10	7,00	0,01	1	120	215	57,30	63,10	5,80	2	1	3	1	5	1
44	2	4	6,00	0,01	2	96	10	12,10	49,90	37,80	1	2	1	2	6	1
45	1	1	3,00	0,06	2	48	10	51,80	75,00	23,20	2	2	2	2	6	1
46	1	132	35,00	0,24	1	48	90	42,90	47,40	4,50	2	1	3	2	8	1
47	1	19	11,50	0,35	1	144	35	29,90	51,20	21,30	1	2	1	2	28	2
48	1	33	13,50	0,06	2	48	40	35,20	53,50	18,30	2	2	2	2	3	1
49	2	2	5,50	0,02	2	192	40	50,20	75,00	24,80	2	2	2	2	28	2
50	1	28	12,00	0,09	5	90,50	225	31,30	38,70	5,40	1	1	2	1	19	1
51	2	29	16,00	0,73	2	92,00	280	8,10	12,90	4,80	1	1	2	2	15	2
52	1	41	14,00	0,08	5	22,50	5	25,50	29,20	3,70	1	1	2	2	2	2
53	1	38	17,00	0,21	5	15,00	360	39,80	43,10	3,30	2	1	3	1	3	2
54	2	3	6,80	0,08	2	179,00	135	32,50	37,50	5,00	1	1	2	2	5	2
55	1	188	45,00	0,39	2	148,00	480	24,50	31,40	6,90	1	1	2	2	20	2
56	1	41	17,00	0,85	1	67,00	320	30,80	38,40	7,80	1	1	2	1	1	2

Figura 3 – Banco de dados – parte 2

ANEXO 6 - FLUXOGRAMA DE PACIENTES ANALISADOS

