

## USO DE CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Patrícia Silva Montes<sup>1</sup>, Bruna Eiko Peinado Nagano<sup>1</sup>, Taís Albano Hernandez<sup>1</sup>, Ornela Carolina Fuzzatti<sup>1</sup>, Thie Uehara Sampaio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médicas graduadas pela Faculdade de Medicina de Marília

### RESUMO

Revisão bibliográfica realizada com o intuito de verificar a validade do uso de corticoide em casos de sepse. Embora tenha-se notado ampla quantidade de estudos sobre o uso de corticosteroides na sepse nestes últimos anos, ainda existem muitas discordâncias sobre o assunto e dados conflitantes de pesquisas. Porém, nesta revisão, notou-se que a maior parte dos estudos manifestou-se favorável ao uso de corticosteroides por seu papel na diminuição das citocinas inflamatórias, atenuando a disfunção orgânica e melhorando a hemodinâmica, o que resultou em aumento da sobrevida ou, pelo menos, não trazendo grandes prejuízos quando optado pelo seu uso em baixas doses. Poucos estudos mostraram prejuízo no uso, tais como maior falência orgânica, disfunções metabólicas e até o aumento da mortalidade, sobretudo em pacientes mais graves.

Palavras-chave: corticosteroides; sepse; benefícios.

### Introdução:

Sepse está entre as principais causas de hospitalização e morte em todo o mundo. A abordagem terapêutica é complexa, não consensual e sofre mudanças frequentes de conduta em razão de novos conhecimentos que são evidenciados. O uso de corticosteroides como terapia adjuvante em sepse continua sendo controverso.

Uma série de artigos publicados no JAMA em fevereiro de 2016, sob a forma de um consenso produzido por 17 especialistas que compuseram o The Third International

Consensus Definitions Task Force (SEPSIS-3), atribui novas definições para sepse, sem, no entanto, propor alterações quanto ao seu tratamento.

Na sepse, os macrófagos são ativados não apenas por endotoxinas, mas também toxinas de outros tipos e superantígenos, via linfócitos T e interferon gama, através de múltiplas vias de ativação, razão pela qual o tratamento com corticosteroides é levado em consideração (HAIM et al, 2014). Inicialmente, seu uso com doses elevadas foi embasado em seu potencial de inibição da inflamação e no tratamento da insuficiência adrenal como adjuvante na tentativa de reverter o choque. No entanto, ainda hoje seu uso permanece sem evidências claras de benefício e/ou possíveis danos (WONG et al, 2014).

De acordo com o SEPSIS-3, houve uma modificação da definição de sepse para infecção grave com pelo menos uma falência orgânica, sendo excluído o conceito de sepse grave, utilizando o score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) para qualificar e quantificar as falências orgânicas e do qSOFA para uso rápido na avaliação inicial, visando simplificar o reconhecimento da sepse (WONG et al, 2014). A definição de choque séptico permanece praticamente inalterada, sendo a necessidade de vasopressores para manutenção de  $PAM \geq 65$  mmHg, lactato sérico  $> 2$  mmol/L e após reanimação volêmica. É justamente nestes pacientes que terapias adjuvantes são intensamente pesquisadas e necessárias (SINGER et al., 2016).

Os corticosteroides são universalmente aceitos como agentes anti-inflamatórios e imunossupressores. Selye, em 1940, sugeriu que, ao contrário do que se acreditava, o aumento da secreção endógena dos corticosteroides medeia a resposta a agentes estressores externos, não necessariamente a limitando. Esta visão propõe que os corticosteroides podem ter efeitos díspares sobre a resposta do indivíduo a um estressor, a depender do tempo, da duração ou da concentração da exposição. Estes podem incluir efeitos permissivos, supressivos, estimulantes ou preparatórios, dependendo de seus níveis séricos (KAMISOGLU et al., 2014).

Dentro da terapia intensiva corrente, a administração de corticosteroides tem se justificado como suposta alternativa para modular o processo inflamatório através, entre outras ações, da inibição da ativação de NF-kB, capaz de regular a expressão de muitos genes inflamatórios e imunológicos (GÖRANSON et al., 2014).

Dessa forma, tal revisão foi feita com o objetivo de avaliar as recentes publicações sobre o uso de corticosteroides no contexto do tratamento de sepse, a fim de traçar uma

avaliação mais clara sobre os benefícios ou malefícios do uso de tais fármacos diante de um quadro séptico.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão nas bases de dados LILACS, IBECs, PUBMED e Cochrane. A estratégia de busca consistiu nos DECS próprios de cada plataforma, resultando nos termos em português [(Corticosteroides or Corticoides or Corticoesteroides) and (Sepse or Septicemia or (Choque and (Séptico or Tóxico or Endotóxico))] e, em inglês, (corticosteroid) and (sepsis or shock, septic).

Como critérios de inclusão, foram considerados estudos publicados em português, inglês ou espanhol, que relacionavam o uso de corticosteroide com sepse, ainda que os estudos que embasam a atual recomendação de tratamento da sepse sejam anteriores. Foram excluídos estudos não relacionados ao tema, editoriais ou artigos que dissertavam sobre o uso de corticosteroide devidos à enfermidades específicas (lúpus eritematoso, asma, DPOC, queimaduras etc).

Ao total, retornaram 204 artigos, sendo 176 excluídos por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Ao fim, apenas 28 artigos foram utilizados na presente pesquisa, dentre os quais foram considerados estudos de casos-controle, coorte, revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados e não-randomizados, entre outros. Foram elegíveis estudos em animais, na população adulta e pediátrica, discriminando-os durante avaliação. O desfecho principal avaliado foi a mortalidade desses pacientes comparados a pacientes que não utilizaram corticoterapia, apesar de outros desfechos serem discutidos durante análise.

## **RESULTADOS**

Por mais de 50 anos, análogos sintéticos de corticosteroides humanos endógenos, cortisol e cortisona, foram o esteio da terapia de segunda linha para uma ampla gama de doenças inflamatórias. No entanto, os mecanismos exatos responsáveis por suas propriedades imunossupressoras não são ainda bem compreendidos. Sabe-se que os corticosteroides afetam quase todas as células do sistema imunitário em relação a apoptose, adesão celular, motilidade, quimiotaxia, fagocitose e metabolismo de oxigênio reativo. Após a ligação do corticosteroide ao seu receptor, este sofre alteração

conformacional e transloca-se para o núcleo, onde se liga a sequências de DNA específicas, que conduzem à inibição de várias cascatas inflamatórias (HAIM et al, 2014).

Em 1936, Hans Selye desenvolveu estudos experimentais clássicos sobre o papel do stress e a elevação do nível de cortisol plasmático sobre a síndrome adaptativa. Na década de 40, o próprio Selye e outros autores demonstram o papel dos corticoides na terapia do choque. Tais conceitos persistiram até a década de 90, quando alguns estudos de meta-análise colocaram em dúvida o efeito benéfico dos corticoides na terapia do choque séptico. Em 1976, o estudo de SCHUMMER et al (1976) trouxe novo entusiasmo pela corticoterapia na sepse mostrando que o uso de altas doses de corticosteroide (30 mg/kg de metilprednisolona ou dose equivalente) reduziram significativamente a mortalidade em paciente em choque séptico. Porém, outro grande estudo multicêntrico de SPRUNG et al (1984) mostrou diminuição do tempo de reversão do choque séptico, mas sem nenhum benefício sobre a mortalidade. Além disso, demonstrou aumento do risco de superinfecções com uso de corticosteroides em altas doses. Na década de 1980, a utilização dos glicorticoides em pacientes com sepse diminuiu devido à sequência de resultados controversos (ANTONUCCI et al, 2014). O interesse no assunto voltou a crescer em 2000, após estudo que demonstrou aumento da mortalidade em pacientes com choque séptico com baixa resposta a corticotrofina (aumento de cortisol total  $<9$ ) (FULLER, 2015).

Em 2002, Annane et al demonstraram que pacientes com nenhuma ou pouca resposta ao teste de corticotrofina tinham redução da mortalidade ao usar doses fisiológicas de corticosteroide e maior rapidez na reversão quando tratados com hidrocortisona e fluticazona por sete dias comparado ao placebo. Porém não houve benefícios na terapia aos que respondiam ao teste com corticotrofina. Após 6 anos, foi lançado o CORTICUS, um estudo randomizado com 499 pacientes em choque séptico que foram tratados com baixa dose de corticosteroide ou placebo por cinco dias, o que demonstrou não haver benefício ou malefício no primeiro grupo, independente da resposta ao teste de corticotrofina. Comparando esses dois estudos, percebe-se que o estudo CORTICUS tinha pacientes menos graves que no estudo de Annane et al. e a sobrevivência total foi maior no CORTICUS (FULLER, 2015).

O lipopolissacarideo (LPS), principal componente da parede celular bacteriana gram-negativa, é um potente ativador de macrófagos. Esta endotoxina é reconhecida como o mediador microbiano mais potente e a sua indução de ativação de macrófagos está

implicada na patogênese da sepse e choque séptico. Durante a sepse, corticosteroides endógenos são liberados das glândulas suprarrenais e são um componente-chave da resposta do hospedeiro. Desta maneira, a produção comprometida de corticosteroides prejudica a sobrevivência dos pacientes sépticos (HAIM et al, 2014).

A eliminação seletiva de receptores de corticosteroides endoteliais impede a proteção terapêutica por dexametasona na sepse induzida por LPS, com aumento da ativação de NF-kB e resultando em aumento da expressão do iNOS, da instabilidade hemodinâmica, e dos níveis de citocinas inflamatórias, tais como IL-6 e TNF-a (GOODWIN et al, 2014).

Além disso, quando a administração de glicocorticoide precede a exposição imune em ratos à bacteremia, tanto respostas periféricas quanto centrais pró-inflamatórias foram potencializadas, o que é refletido pelo aumento da secreção de citocinas. No entanto, quando a mesma concentração de corticosteroide foi administrada após o estímulo, foi observada atenuação da resposta inflamatória (KAMISOGLU et al, 2014).

Todavia, em estudo realizado com macrófagos derivados da medula óssea, com aplicação de dexametasona a macrófagos de diferentes fontes, resultou em uma ampla gama de respostas, incluindo a apoptose de macrófagos no sistema nervoso. Foi demonstrado que o tratamento utilizando corticosteroides diminuiu os níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) dos macrófagos, citocina com um papel central no desenvolvimento de choque séptico. A dexametasona induziu a morte apoptótica de macrófagos normais, enquanto macrófagos ativados pela LPS foram protegidos da morte mediada. Estes resultados podem ter implicações em estados clínicos caracterizados por ativação de macrófagos como a fonte dos sintomas, resultando na escolha de corticosteroides como o principal tratamento. O aumento induzido de receptores de glicocorticoides em macrófagos ativados por LPS promete não apenas melhorar a resposta dos pacientes aos corticosteroides, mas também permite administração de doses mais baixas e, com isso, menos efeitos colaterais (HAIM et al, 2014).

Baixas doses de corticosteroides são preferidas em sepse grave, especialmente na presença de agentes vasoconstritores. Estudo experimental em roedores sépticos mostrou que o fluxo de sangue pode ser aumentado pelo uso de esteroides e inibidores da NO sintase através da supressão de citocinas. Nesse estudo, mostrou-se que a falta de responsividade vasopressora durante a sepse pode ser reduzida por tratamento com

dexametasona em baixa dose. Contudo, conseqüentes observações mostraram que o tratamento com dexametasona durante 48 e 72 h cursou com aumento significativo do fluxo sanguíneo e resposta vascular. Neste estudo, apesar de todos os efeitos benéficos da terapia com esteroides nenhuma influência na sobrevivência pode ser notada (AYTAC et al, 2014).

Em estudo realizado em porcos, formulou-se a hipótese de que óxido nítrico combinado com a infusão intravenosa de hidrocortisona poderia ter efeitos sinérgicos no tratamento da sepse, devido às suas semelhantes ações imunomoduladoras. Para isso, foram estudados três grupos: um com NO inalatório, outro com corticoesteróide e o terceiro com a combinação dos dois. No entanto, nenhum efeito significativo na associação foi verificado, apesar de haver uma tendência para a proteção da função renal. Vários animais necessitaram de suporte vasopressor, além de aumento da administração de cristalóide, a fim de manter a PAM > 60 mmHg. Apesar de não ser estatisticamente significativo, isso parecia ocorrer com menos frequência nos grupos tratados apenas com esteroides e com associação de esteróide e óxido nítrico (GÖRANSON et al, 2014). Sugeriu-se que os níveis séricos de cortisol estão relacionados com a gravidade inicial da doença, se mantendo durante todo o curso da sepse. Houve também dissociação entre níveis de cortisol e ACTH na fase aguda. O ACTH aparenta não influenciar tanto os níveis de cortisol na fase aguda o que pode ser causado pelas inúmeras citocinas, neuropeptídeos e adipocitocinas que podem agir diretamente na suprarrenal nesta fase, porém, após o declínio destes, o ACTH na fase crônica volta a ter papel importante na estimulação adrenal (VASSILIADI et al, 2014).

Em modelos animais, de modo geral, a infusão de cortisol em ratos sépticos parece induzir um estado antecipatório nas células do sistema imunológico e ter efeitos preparatórios para aumentar a competência em combater a ameaça antecipadamente. Sendo assim, sugere-se que a infusão contínua de cortisol, aumenta a eficiência da função de vigilância e amortece os processos celulares que demandam mais energia, de modo que possam responder de forma mais rápida e eficiente a um desafio inflamatório subsequente (KAMISOGLU et al, 2014).

Entretanto, em indivíduos criticamente doentes com SIRS, há relatos de que a taxa de depuração de cortisol é diminuída, enquanto a produção de cortisol basal é aumentada. O estudo de Dorin et al (2015) demonstrou que o grupo em choque séptico tinha taxa

máxima de secreção de cortisol significativamente mais elevada quando comparado com o grupo com apenas sepse e com o grupo controle (DORIN et al, 2015). No entanto, um excesso de secreção ou exposição crônica a níveis elevados de cortisol poderia ser prejudicial para o cérebro do hospedeiro, principalmente no hipocampo e córtex frontal, onde os receptores de corticosteroides são altamente concentrados, sugerindo que o cortisol é risco associado a disfunção cerebral em sepse, causando disfunção cognitiva, delírio e comprometimento cognitivo de longo prazo nos sobreviventes (NGUYEN et al, 2014).

Em estudo com cães com pneumonia por *Staphylococcus aureus* tratados com dexametasona, ocorreu resposta do eixo Hipotálamo- Hipófise-Adrenal (HHA) ao estresse 10 horas após o início da infecção, medido pelos níveis de cortisol, se excedendo com estimulação de alta dose de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), sem, no entanto, predição do resultado. A dexametasona suprimiu os níveis de cortisol e ACTH e restaurou a capacidade de resposta do ACTH nos sobreviventes. Em contraste, nos não sobreviventes, a hipercortisolemia induzida por sepse e alto níveis de ACTH e a hiporresponsividade ao ACTH não foram influenciados pela dexametasona. Além disso, a supressão com dexametasona seguida por teste de estimulação do ACTH mostrou poder ajudar na distinção dos que tem melhor e pior prognóstico (CORTÉS-PUCH et al, 2014).

Em outro estudo com 59 pacientes sépticos e não sépticos com hipotensão refratária com suspeita de CIRCI (Doença Relacionada com Insuficiência Corticosteroide Crítica) internados em unidade de terapia intensiva, foi realizado teste com ACTH (250 ug), demonstrando que um baixo nível de cortisol é associado com doença mais grave e tempo de protrombina ativada prolongada (JONG et al, 2015).

Tem sido comprovado por estudos clínicos que o tratamento com corticosteroides reduz os níveis de citocinas inflamatórias, atenua a disfunção de órgãos e melhora a reversão do choque (XU et al, 2014). As mais recentes diretrizes do Surviving Sepsis Campaign recomendam que os corticosteroides adjuvantes devem ser considerados para pacientes com choque séptico que são pouco responsivos a reanimação com fluidos e terapia vasoativas. Apesar desta recomendação, há uma enorme variabilidade prática que envolve o uso de corticosteroides adjuvantes para choque séptico em adultos e na pediatria. Essa variação reflete a dúvida ainda existente em torno da eficácia dos corticosteroides adjuvantes para choque séptico (WONG et al, 2014). Além disso, uma análise do banco

de dados post-hoc da Surviving Sepsis Campaign demonstrou aumento da mortalidade hospitalar no doente séptico tratado com glicocorticosteroide (ANTONUCCI et al, 2014). Em contraste, uma metanálise recente concluiu que os corticosteroides parecem melhorar a hemodinâmica, mas não têm claro benefício na sobrevivência (WONG et al, 2014).

Cerca de 70% das mortes em adultos ocorrem na fase tardia da doença devido à imunossupressão persistente e superinfecção, em geral após os primeiros três dias da doença (XU et al, 2014). Em um estudo piloto duplo-cego com ensaio clínico controlado, foi demonstrado que combinação de vasopressina e esteroides levou a uma mortalidade mais baixa em comparação com a noradrenalina associada a esteroides. Curiosamente, os pacientes que receberam corticosteroides tinham níveis mais elevados de circulação de vasopressina em comparação com pacientes tratados apenas com vasopressina. Achados semelhantes foram observados em outras análises retrospectivas onde os níveis de vasopressina no plasma eram mais elevados em pacientes em hidrocortisona concomitante e também as taxas de sobrevivência foram mais elevadas (GORDON et al, 2014).

Em 2014, Antonucci et al (2014), encontrou uma redução significativa da mortalidade em sepse com o uso de glicocorticosteroide, mostrando as controvérsias de resultados.

A resposta do hospedeiro à sepse varia largamente e depende do local inicial da infecção; organismos causadores; estado de saúde subjacente de pacientes; e o controle da fonte de infecção. Estudo realizado com pacientes sépticos refratários pós-cirurgia de laparotomia exploratória de emergência por perfuração intestinal, foi observado que pode haver uma associação significativa entre o uso de baixas doses de corticosteroide e redução na mortalidade intrahospitalar desses pacientes (TAGAMI et al, 2015a). Outra pesquisa do mesmo autor, agora com 2524 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade grave em ventilação mecânica que receberam catecolaminas, divididos em grupos tratados com corticosteroides e controles, também mostrou redução na mortalidade em 28 dias (TAGAMI et al, 2015b).

Ao contrário, uma pesquisa coorte retrospectiva com 1838 pacientes em choque séptico não mostrou redução da mortalidade em 30 dias com o uso de baixas doses de corticosteroides quando comparado com o grupo controle, semelhante aos resultados encontrados no estudo CORTICUS. No entanto, foi encontrado um benefício de sobrevivência limitada em pacientes com score APACHE II elevado ( $>$  ou  $=$  30). Em

contraste com outros estudos, não houve diminuição do tempo de reversão do choque séptico (FUNK et al, 2014).

Em revisão sistemática publicada na Cochrane sobre o uso de corticosteroides no tratamento da sepse, foram identificados nove estudos adicionais desde a última revisão em 2004, totalizando 33 estudos elegíveis (4268 pacientes). Concluiu-se que, apesar das evidências de baixa qualidade, o uso de corticosteroides reduziu a mortalidade nos pacientes sépticos. Já evidências de qualidade moderada, sugerem que o uso prolongado de corticosteroides em baixa dose reduziu a mortalidade em 28 dias, sem grandes complicações, porém com um aumento de disfunções metabólicas (ANNANE et al, 2015). Em contrapartida, o uso hidrocortisona em portadores de deleção do alelo do NFkB1 promotor de polimorfismo (-94ins / de IATTG) mostrou-se um preditor forte e independente para a mortalidade em 30 dias de choque séptico. Além disso, a hidrocortisona nesses pacientes não consegue inibir a translocação nuclear de NFkB1 induzido por LPS. Por conseguinte, os resultados heterogêneos anteriores sobre o benefício de hidrocortisona no choque séptico podem ser reconciliados pela variação genética (SCHÄFER et al, 2014).

Em pacientes com CIRCI, uma melhora da sobrevivência foi observada em choque séptico tratado com baixas doses de hidrocortisona, quando administrada dentro das primeiras nove horas após o desenvolvimento de choque, sendo que a produção de TNF- $\alpha$  por monócitos foi reduzida (KATSENOS et al, 2014).

De toda forma, relatos de melhora da sobrevida de pacientes após 28 dias em choque séptico que receberam reposição de corticosteroide em níveis fisiológicos fortalecem a suposição de que a hipofunção adrenocortical desempenha um papel significativo e reversível na fisiopatologia dessa enfermidade (DORIN et al, 2015). Há, portanto, a hipótese de se analisar vários marcadores da função suprarrenal durante o primeiro 24h de choque séptico, um momento crítico para decidir sobre o uso de glicocorticoides (FESTTI et al, 2014).

Dentro da esfera pediátrica, verificou-se que o choque séptico é geralmente caracterizado pela repressão precoce de genes correspondentes ao sistema imunitário adaptativo. Além disso, a análise secundária focada em indivíduos com gram-negativos e gram-positivos como causas de choque séptico não demonstrou diferenças causadas pelo organismo infectante, apesar de alguns dados mostrarem que a maior parte dos indivíduos que recebeu corticosteroides dentro da prática clínica tinha um organismo gram-negativo

como a causa do choque séptico. Dessa forma, mesmo com doses mais baixas de corticosteroides destinados a substituir uma potencial insuficiência relativa de corticosteroides endógenos, subsistem as preocupações com os potenciais efeitos colaterais dos corticosteroides exógenos, incluindo imunossupressão (WONG et al, 2014).

Ainda em relação ao uso de corticosteroide na sepse em pediatria, uma avaliação realizada através de formulário eletrônico respondido por 21 coordenadores de programas de cuidado intensivo em pediatria nos EUA, 42% deles avaliaram a importância do uso dos corticosteroides e a maioria concordou que poderiam se beneficiar com ele. A maioria dos coordenadores concordou que insuficiência adrenal ocorre frequentemente no choque séptico e que o teste da corticotrofina foi usado muitas vezes, mas sem protocolo (CARMEAN et al, 2015).

Nesse mesmo estudo, 66% dos profissionais relataram que em mais da metade dos pacientes foi usado corticosteroide em caso de choque refratário e a droga de escolha de todos foi a hidrocortisona. Os principais motivos de preocupação quanto ao uso de corticosteroides foram hiperglicemia (38%), superinfecções (81%) ou miopatia de doença crítica (51%). Somente 3 (14%) dos programas possuíam protocolo para uso de corticosteroide na sepse em crianças. A maior parte demonstrou certo desconforto em basear as condutas apenas em estudos realizados em adultos e acreditam que seria importante a realização de um estudo randomizado para o uso de corticoterapia na sepse em pediatria (CARMEAN et al, 2015).

Muitos pacientes de hematologia e oncologia pediátrica possuem risco de insuficiência adrenal quando em curso de choque séptico devido à corticoterapia em longo prazo. No entanto, os corticosteroides poderiam ser recomendados nesta população (XU et al, 2014). Além disso, em estudo experimental com ratos realizado por Ai et al (2015), observou-se que o uso de corticosteroides em animais com insuficiência adrenal foi benéfico, entretanto, representou prejuízo para aqueles que possuíam função adrenal preservada.

Há relatos na literatura de que a introdução de corticosteroides foi associada a uma significativa redução na dose de vasopressor em pacientes pediátricos criticamente doentes com distúrbios oncológicos. No entanto, há também dados que corroboram que a administração de esteroides em dose de estresse foi associada a maior mortalidade (XU et al, 2014).

No estudo de Xu (2014), foi também demonstrado que curto período de administração de corticosteroides foi associado a uma melhora da mortalidade de 28 dias em pacientes de hematologia / oncologia pediátrica com altos níveis de citocinas inflamatórias, mostrando que a administração de corticosteroides precoce melhora a reversão do choque. No entanto, o fato de os corticosteroides não serem os protocolizados e os pacientes não terem sido randomizados em dois grupos diminuem a confiabilidade dos resultados (XU et al, 2014).

Dessa forma, os benefícios do uso de corticosteroides no choque séptico podem depender do risco inicial de mortalidade. Foi realizado um estudo com crianças em choque séptico na Unidade de Terapia Intensiva, estratificadas pelo seu risco inicial de mortalidade, por meio do biomarcador validado, PERSEVERE (Pediatric Risk of Mortality), e também, pelo potencial benefício dos corticosteroides ser dependente da gravidade da doença, determinado pelo escore de PRISM (Pediatric Risk of Mortality). Assim, 496 indivíduos foram estratificados em três classes de risco de mortalidade (baixo, intermediário e alto). Dentro de cada estrato baseado no PERSEVERE, a administração de corticosteroides não foi associada a melhores resultados e a análise estratificada de risco falhou em demonstrar qualquer benefício dos corticosteroides neste grupo de pacientes pediátricos (ATKINSON et al, 2014).

Em revisão sobre a sepse na população pediátrica realizada por Menon e Wrong (2015), enfatizou-se que algumas questões ainda precisam ser resolvidas como a identificação da população-alvo, a realização de equilíbrio individual e comunitário, a seleção centrada no paciente, desfecho primário clinicamente significativo, a consideração dos efeitos adversos dos corticosteroides. Assim, a principal questão que necessita de grandes esforços para ser respondida é se os corticosteroides dados para as crianças em choque séptico resultarão em benefício para alguns pacientes, sem resultar em danos para outros.

Na tabela abaixo, é possível visualizar, dentre os estudos que mencionavam mortalidade e tempo de reversão de choque, quais alterações haviam quanto ao uso de corticosteroide em pacientes em choque séptico.

**Quadro 1 – Comparação entre mortalidade e reversão do choque nos estudos revisados.**

Nome do estudo	Tipo do estudo	População	Benefício sobre a mortalidade em 28 dias	Tempo de reversão do choque
Aytac et al 2014	Coorte retrospectiva	Animais (ratos)	Não diminui	—
Aij et al 2015	Coorte prospectiva	Animais (ratos)	Diminui	—
Atkinson et al 2014	Coorte retrospectiva	Pediátrica	Não diminui	—
Wong et al 2014	Coorte retrospectivo	Pediátrica	↓ mortalidade apenas em pacientes mais graves	Não diminuiu
Xu et al 2014	Coorte retrospectivo	Pediátrica onco-hematológica	↓ mortalidade em paciente com alto níveis de citocina	Diminui
Katsenos et al 2014	Prospectivo randomizado	Adulta	Diminui	Diminuição com o uso antes de 9 hrs após administração de vasopressor
Funk et al 2014	Coorte retrospectiva	Adulta	↓ Apenas em pacientes Apache 2 > ou = a 30	Não diminuiu

Gordon et al 2014	Prospectivo duplo-cego	Adulta	Não diminuiu	___
Tagami et al 2015 (a)	Coorte retrospectivo	Adulta	Diminuição	___
Tagami et al 2015 (b)	Coorte retrospectivo	Adulta	Diminui	___
Ananne et al 2015	Revisão randomização	Adulta	Diminui	___
Schaefer et al 2015	Coorte prospectiva	Adulta	c/ Aumenta	___
		translocação nuclear de NF-κB1		

Em 2012 um grupo de expertos em sepse (Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup.) reavaliou consenso inicial de 2010 sobre o tratamento da sepse grave e choque séptico (DELLINGER et al, 2013). Entre medidas fundamentais na abordagem terapêutica, que foge ao escopo desta revisão, fazem recomendação a respeito do uso de corticoides: “evitar o uso de hidrocortisona intravenosa em pacientes com choque séptico adultos se a fluidoterapia adequada e terapia vasopressora são capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (grade 2C)” e “uso de hidrocortisona em crianças apenas com absoluta suspeita ou confirmação de insuficiência adrenal (grade 2C), que refletem a falta de evidências muito fortes e falta de aprovação total. A constatação da falta de evidências científicas e concordâncias com relação ao uso de corticoides, é reforçada por comentários posteriores de vários autores.

## CONCLUSÕES

Embora se tenha notado ampla quantidade de estudos sobre o uso de corticosteroides na sepse nestes últimos anos, ainda existem muitas discordâncias sobre o assunto e dados conflitantes de pesquisas. Porém, nesta revisão, notou-se que a maior parte dos autores se manifestou favorável ao uso de corticosteroides por seu papel na diminuição das citocinas inflamatórias, atenuando a disfunção orgânica e melhorando a hemodinâmica, o que resultou em aumento da sobrevida ou, pelo menos, não trazendo grandes prejuízos quando optado pelo seu uso em baixas doses. Poucos estudos mostraram prejuízo no uso, tais como maior falência orgânica, disfunções metabólicas e até o aumento da mortalidade, sobretudo em pacientes mais graves. Outros estudos e consensos recomendam, sem muitas evidências, o não uso de corticoides se a sepse não tenha evoluído com choque séptico.

Abre-se, então, discussão para como fazer a avaliação dos pacientes que realmente terão benefício do uso. Como opção de estratificação desses pacientes, houve a alternativa da dosagem de cortisol total e resposta para o teste de corticotrofina para decisão da administração de corticosteroides, demonstrados em estudos básicos experimentais. No entanto, na rotina assistencial, é inviável fazer esse teste. Não há protocolo para uso desse teste na prática diária das unidades de terapia intensiva e de emergências. Há menções na literatura de que pacientes em estado de insuficiência adrenal, hipercortisolismo sem resposta ao teste da corticotrofina no momento da sepse tinham o pior desfecho e seriam os maiores beneficiados da corticoterapia. Além disso, a maioria dos estudos relatava benefício em pacientes adultos, o que já não foi constatado de modo consensual na faixa etária pediátrica, sobretudo pelo risco de efeitos adversos frente à resposta controversa.

Deste modo, a presente revisão notou a necessidade de se expandir as pesquisas, em especial na área pediátrica, para avaliar melhor o benefício do uso do corticosteroide em comparação aos possíveis efeitos adversos. Quando do uso de corticoides há, também, a necessidade de se definir qual seria o momento mais adequado no tratamento do paciente séptico, e talvez facilitar futuramente estudos em larga escala. Portanto, percebe-se ser imprescindível a análise de exames e scores (adulto e pediátrico) que possibilitem mais precisamente prever pacientes que terão melhor resposta a corticoterapia, além da

realização de mais estudos controlados randomizados para que, finalmente, se possa chegar a um consenso definitivo.

### Referências:

- 01) Al, J. et al. Corticosteroid therapy benefits septic mice with adrenal insufficiency but harms septic mice without adrenal insufficiency. **Critical Care Medicine**, New York, v. 43, n. 11, p.490-498, nov. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000001264>. Acesso em: 20/03/2016.
- 02) ANNANE D. et al. Corticosteroids for treating sepsis. **The Cochrane database of systematic reviews**. Oxford, v. 3, n. 12, p 2243,des. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633262>. Acesso em: 20/03/2016.
- 03) ANTONUCCI, E. et al. Glucocorticoid administration in sepsis and septic shock: time for a paradigm change? **Edizioni Minerva Medica**, Brussels, v. 80, n. 9, p.1058-1062, set. 2014.
- 04) ATKINSON S. J. et al. Corticosteroids and pediatric septic shock outcomes: a risk stratified analysis. **PloS One**. San Francisco, v. 9, n. 11, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227847>. Acesso em: 20/03/2016.
- 05) AYTAC, H. O. et al. Dexamethasone effects on vascular flow and organ injury in septic mice. **Journal Of Surgical Research**, Philadelphia , v. 188, n. 2, p.496-502, maio 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.01.040>. Acesso em: 20/03/2016.
- 06) CARMEAN, A. et al. A survey of attitudes and practices regarding the use of steroid supplementation in pediatric sepsis. **Pediatric Emergency Care**, Baltimore, v. 31, n. 10, p.694-698, out. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/pec.0000000000000561>. Acesso em: 20/03/2016.
- 07) CORTES P. I. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in lethal canine Staphylococcus aureus pneumonia. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism, Bethesda, v. 307, n. 11, p.994-1008, 7 out. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00345.2014> . Acesso em: 20/03/2016.
- 08) DORIN, R. I. et al. Reversible increase in maximal cortisol secretion rate in septic shock. **Critical Care Medicine**, New York, v. 43, n. 3, p. 549-556, mar. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000721>. Acesso em: 20/03/2016.

- 09) FARROW, Luke. A systematic review and meta-analysis regarding the use of corticosteroids in septic arthritis. **Bmc Musculoskeletal Disorders**, London, v. 16, n. 1, p.1-8, 5 set. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12891->>. Acesso em: 20/03/2016.
- 10) FESTTI, J. et al. Adrenocorticotrophic hormone but not high-density lipoprotein cholesterol or salivary cortisol was a predictor of adrenal insufficiency in patients with septic shock. **Shock**, Augusta, v. 42, n. 1, p.16-21, jul. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/shk.000000000000165>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 11) FULLER, B. M. The adrenal gland and corticosteroid therapy in sepsis. **Critical Care Medicine**, New York, v. 43, n. 3, p.702-703, mar. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000791>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 12) FUNK, D. et al. Low-dose corticosteroid treatment in septic shock. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 42, n. 11, p.2333-2341, nov. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000518>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 13) GOODWIN, J. E. et al. Loss of the endothelial glucocorticoid receptor prevents the therapeutic protection afforded by dexamethasone after LPS. **Plos One**, San Francisco, v. 9, n. 10, p.108-126, 9 out. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108126>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 14) GÖRANSON S. P, Organ dysfunction among piglets treated with inhaled nitric oxide and intravenous hydrocortisone during prolonged endotoxin infusion. **PloS One**. San Francisco, v. 9, n. 5, p. e96594, mai. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020811/>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 15) GORDON, A. C. et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock. **Critical Care Medicine**, New York, v. 42, n. 6, p.1325-1333, jun. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000212>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 16) HAIM Y. O. Resistance of LPS-activated bone marrow derived macrophages to apoptosis mediated by . **Scientific Reports**. London, v. 10, n. 4, p. 4323, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608810>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 17) JONG M. F. et al. Diminished adrenal sensitivity to endogenous and exogenous adrenocorticotrophic hormone in critical illness: a prospective cohort study. **Crit Care**. London, v.1 9, n.1, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323248>>. Acesso em: 20/03/2016.

- 18) KAMISOGLU, K. et al. Effects of coupled dose and rhythm manipulation of plasma cortisol levels on leukocyte transcriptional response to endotoxin challenge in humans. **Innate Immunity**, Los Angeles, v. 20, n. 7, p.774-784, 11 nov. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753425913508458>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 19) KATSELOS, C. S. et al. Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 42, n. 7, p.1651-1657, jul. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000318>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 20) MENON, K. et al. Corticosteroids in pediatric shock. **Pediatric Critical Care Medicine**, Baltimore, v. 16, n. 8, p.313-317, out. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0000000000000513>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 21) NGUYEN, D. N. et al. Cortisol is an associated-risk factor of brain dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. **Biomed Research International**, New York, v. 2014, p.1-7, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/712742>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 22) SCHÄFER, S. T. et al. Hydrocortisone Fails to Abolish NF- $\kappa$ B1 Protein Nuclear Translocation in Deletion Allele Carriers of the NFKB1 Promoter Polymorphism (-94ins/delATTG) and Is Associated with Increased 30-Day Mortality in Septic Shock. **PLOS One**, v. 9, n. 8, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136840>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 23) SINGER, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **Jama**, Chicago, v. 315, n. 8, p.801-810, 23 fev. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 24) TAGAMI, T. et al. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients **The European Respiratory Journal**, England, v. 45, n. 2, p.463-472, 16 out. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00081514>>. Acesso em: 20/03/2016.
- 25) TAGAMI, T. et al. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients **The European Respiratory Journal**, England, v. 45, n. 2, p.463-472, 16 out. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00081514>>. Acesso em: 20/03/2016.

- 26) TAGAMI, T. et al. Low-dose corticosteroid treatment and mortality in refractory abdominal septic shock after emergency laparotomy. **Ann. Intensive Care**, Heidelberg, v. 5, n. 1, p.5-32, 29 out. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0074-8>. Acesso em: 20/03/2016.
- 27) VASSILIADI, D. A. et al. Longitudinal assessment of adrenal function in the early and prolonged phases of critical illness in septic patients: relations to cytokine levels and outcome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 99, n. 12, p.4471-4480, dez. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2619> . Acesso em: 20/03/2016.
- 28) WONG, H. R. et al. Corticosteroids are associated with repression of adaptive immunity gene programs in pediatric septic shock. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 189, n. 8, p.940-946, 15 abr. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201401-0171oc>. Acesso em: 20/03/2016.
- 29) XU, X. J. et al. Corticosteroid administration is associated with improved outcome of patients presenting high inflammatory cytokine levels during septic shock. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 61, n. 12, p. 2243-2248, 30 ago. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25132>. Acesso em: 20/03/2016.