

# Suplementação de Corticóides no Choque Séptico

---

Alexandre Goulart Pustilnik\*

Corticosteróide intravenoso (hidrocortisona 200-300mg por dia, por sete dias, dividido em três ou quatro doses, ou por infusão contínua) é recomendado em pacientes com choque séptico que a despeito de adequada reposição volêmica requereu terapia vasopressora para manter pressão arterial adequada<sup>20</sup>.

O papel fundamental dos glicocorticóides na resposta ao stress infeccioso e o conhecimento crescente do perfil farmacodinâmico antiinflamatório e imunossupressivo são a base racional para o seu uso em pacientes sépticos por décadas.

Intervalo, dose, e duração da administração dos glicocorticóides foram adaptados para diferentes modelos fisiopatológicos de doenças e obtiveram importantes efeitos no resultado final. Estudos randomizados, controlados com corticóides em altas doses falharam em demonstrar benefício no resultados dos pacientes, levando a certo ceticismo, e por sua vez, uma tendência em evitar o uso de qualquer glicocorticóide em pacientes sépticos, na maioria dos médicos de unidades de terapia intensiva, com exceção de algumas indicações especiais: meningite em crianças e adultos, febre tifóide severa, fase tardia da síndrome de angústia respiratória aguda, pneumonia por *Pneumocystis carinii* na SIDA, e na insuficiência adrenal. Entretanto, recentes estudos controlados, randomizados com baixas doses de hidrocortisona em choque séptico levaram a renascença dos corticosteróides, e acirrou a discussão sobre qual paciente poderia se beneficiar desta abordagem. No contexto da terapia com corticosteróide na sepse severa e no choque séptico, altas doses se referem principalmente a 30mg.kg<sup>-1</sup> de metilprednisolona ou preparação esteróide equivalente, administrada em até 04 doses durante um curto período de 1 a 2 dias. Uma meta-análise definiu arbitrariamente baixa dose glicocorticóide como < 20g de hidrocortisona ou equivalente por dia. Recentemente os trabalhos a uma baixa dose de glicocorticóide se referem a **200-300mg** de

---

\* Médico Anestesiologista TSA-SBA / Especialista em Medicina Intensiva - AMIB

**hidrocortisona** ou equivalente administradas por 5-7 dias ou mais. Sinônimos de baixa dose incluem “dose de stress”, “dose fisiológica”, ou “dose moderada”. Embora baixa dose de 200-300mg de hidrocortisona praticamente sempre induzam a uma concentração plasmática supra-fisiológica de cortisol, excedendo aquelas alcançadas no stress máximo, o termo baixa dose foi preferencialmente utilizado para se opor ao termo alta dose<sup>21</sup>.

Embora um estudo comparativo com diferentes corticosteróides não tenha sido realizado em pacientes com choque séptico, existem várias razões pelas quais a hidrocortisona é a preferida. Primeiro, a maioria dos estudos no tratamento do choque séptico com baixas doses de corticosteróides utilizaram a hidrocortisona<sup>4-6,8,9,10</sup>. Segundo, hidrocortisona é o equivalente sintético para o fisiológico cortisol ativo final. Portanto, o tratamento com hidrocortisona repõe diretamente o cortisol, independente de transformação metabólica. Terceiro, possui atividade mineralocorticóide intrínseca, enquanto metilprednisolona ou dexametasona não possuem<sup>21</sup>.

O uso do teste com estimulação utilizando 250µg de ACTH para identificar os pacientes responsivos (>9µg.dl<sup>-1</sup> de cortisol 30-60 min. pós-estímulo com ACTH) e a descontinuidade da terapia nestes pacientes é opcional. O médico não deve esperar os resultados dos teste/estimulação com ACTH para administrar corticosteróides no choque séptico.

O ponto chave é, devem ou não os pacientes sem resposta ao teste serem excluídos do tratamento com baixas doses de corticosteróides. Primeiro, como mencionado anteriormente, a resposta aos corticosteróides pode ser menos efetiva ou mesmo não efetiva em alguns responsivos, porém os dados atuais não mostram evidências suficientes de que baixas doses de corticosteróides sejam danosas em pacientes sem resposta ao teste/estimulação. Segundo, um consenso acerca dos valores de referência do cortisol para concentrações basais e pós-estimulação ainda não são conclusivos. Terceiro, pacientes com função adreno-cortical adequada podem também responder hemodinamicamente a baixa dose de corticosteróides.

O uso de fludrocortisona associada à baixa dose de corticosteróides em paciente com choque séptico é considerado opcional.

Uma argumentação razoável para a suplementação é a melhora da sobrevida observada em pacientes tratados com baixa dose de hidrocortisona mais fludrocortisona<sup>4</sup>, porém um estudo comparativo entre hidrocortisona isoladamente e hidrocortisona mais fludrocortisona ainda não foi realizado. Como observado por especialistas, fludrocortisona foi suplementada para cobrir uma possível insuficiência adrenal primária, que é rara no choque séptico (0-3%)<sup>11</sup>.

Diferentes mecanismos e razões fornecem a base racional para o uso de baixa dose de corticosteróide no choque séptico: insuficiência adrenal relativa (IAR), resistência periférica aos esteróides, efeitos no tônus vasomotor e resposta imune, além de prolongamento do tempo de sobrevida. Insuficiência adrenal absoluta é rara em pacientes críticos (0-3%). IAR é consideravelmente mais comum, especialmente em pacientes com choque séptico.

Em choque séptico refratário, a prevalência de IAR pode ser tão elevada quanto 50-75%<sup>12</sup>. Um aumento progressivo de < 09µg.dl<sup>-1</sup>, 60 ou 60 minutos após 250µg de estimulação com corticotropina, foi considerado como o melhor valor no ponto-de-corte para discriminar entre resposta adrenal adequada (responsivos) e IAR (não-responsivos)<sup>12-13</sup>.

Em grandes séries de pacientes, um cortisol basal 34µg.dl<sup>-1</sup> e aumento progressivo de 9 µg.dl<sup>-1</sup> após estimulação foi o melhor ponto-de-corte para discriminar entre sobreviventes e não sobreviventes, e este foi um preditor independente de morte. Em geral, quanto mais elevado o cortisol basal e quanto mais fraca a resposta do cortisol a corticotropina, maior é o risco de morte. Combinando ambos pontos de corte, uma classificação prognostica de 03 níveis foi proposta, onde a mortalidade foi melhor em 26% dos pacientes com cortisol basal < 34µg.dl<sup>-1</sup> e > 9 µg.dl<sup>-1</sup> de

aumento após a estimulação e pior (82%) em pacientes com cortisol basal  $> 34 \mu\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$  e  $< 09 \mu\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$  de aumento após a estimulação.

Baixa dose de corticosteróide promove reversão do choque. Os efeitos dos corticosteróides no tônus vascular são reconhecidos há décadas; tão antigo como antes da descoberta dos glicocorticóide como drogas antiinflamatórias<sup>19</sup>. Os mecanismos postulados são inúmeros e incluem transdução de sinal; metabolismo de prostaglandinas; transporte de cálcio e sódio; e modulação de receptores adrenérgicos, de angiotensina, de endotelina e mineralocorticóides; além de inibição da cicloxigenase-2<sup>14,15</sup>. Em pacientes com choque séptico, baixa dose de hidrocortisona reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de nitrito e nitrato, indicando inibição da formação de óxido nítrico<sup>6</sup>. Numerosos estudos controlados, randomizados, com baixa dose de corticosteróide em pacientes com choque séptico confirmam a reversão do choque e redução da necessidade de suporte vasopressor em poucos dias após o início da terapia na maioria dos pacientes<sup>3-7,9,16</sup>. O tempo médio para a interrupção dos vasopressores, em um estudo diminuiu de 13 para 04 dias<sup>5</sup> e, em outro estudo de 7 para 3 dias. Em um estudo recente de coorte transversal em pacientes com choque séptico, a pressão arterial média e a resistência vascular sistêmica aumentaram durante o tratamento com baixas doses de hidrocortisona; frequência cardíaca, índice cardíaco, e requerimento de noradrenalina diminuíram significativamente<sup>16</sup>.

Em choque séptico, os efeitos imunológicos da hidrocortisona podem depender de condições pré-existentes, e, talvez mais importantemente, da dose e do momento. Evidências do possível efeito benéfico dos corticosteróides na infecção incluem um declínio de ambos, marcadores pró-inflamatórios e antiinflamatórios (receptores de interleucina-6, interleucina-8, interleucina-10, fator solúvel de necrose tumoral), porém um aumento em outros mediadores pró-inflamatórios (ex., interleucina-12)<sup>16</sup>. No mesmo estudo, baixas doses de hidrocortisona não induziram imuno-paralisia, não alteraram a resposta imune inata, como por exemplo, a função fagocitária. A atenuação de um amplo espectro de respostas inflamatórias sem causar imunossupressão poderá ser uma abordagem terapêutica promissora, e que estará de longe adiante da estabilização hemodinâmica.

Baixa dose de corticosteróides melhora a sobrevida no choque séptico. Em um estudo francês, multicêntrico, controlado e randomizado, com 300 pacientes com choque séptico refratário à expansão volêmica e catecolaminas, o principal resultado mensurado definido prospectivamente foi sobrevida com 28 dias em pacientes com IAR<sup>4</sup>. Os pacientes receberam tanto 50mg de hidrocortisona a cada 6 h quanto 50  $\mu\text{g}$  de fludrocortisona uma vez ao dia, ou receberam placebo por um período total de 07 dias. A análise de distribuição da mortalidade revelou um significativo aumento no tempo de sobrevida dos pacientes não responsivos tratados, porém não nos pacientes responsivos. Este estudo revelou pela primeira vez que baixa dose de hidrocortisona reduziu o risco de morte em pacientes com choque séptico e insuficiência adrenal relativa (IAR). Uma recente revisão estatística crítica, ressaltou o ponto de que os dados fornecem evidência somente suficiente para concluir que os corticosteróides prolongaram o tempo até a morte do paciente com choque séptico, porém não obtiveram efeito significativo na mortalidade<sup>17</sup>.

Dados de uma meta-análise do grupo Cochrane considerou 15 estudos controlados com altas doses e baixas doses de corticosteróides em 2022 pacientes com choque séptico em busca de evidências<sup>18</sup>. A análise de todas as causas de morte não diferiu entre o grupo placebo e o grupo tratado (risco relativo, 0.98; p5% IC, 0.87-1.10; p=0.7). A análise do subgrupo de 05 trabalhos<sup>3-7</sup> com baixa dose de corticosteróide reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (risco relativo, 0.8; 95 % IC; 0.67-0.95; p=0.01), enquanto os trabalhos com altas doses de corticosteróides não mostraram redução (risco relativo, 0.99; 95% IC; 0.83-1.17; p=0.9). O número necessário para tratar com baixa dose de corticosteróide para salvar uma vida adicional foi



nove (95%IC, 5-33). Além disso, baixa dose de corticosteróide reduziu significativamente a mortalidade de todas as causas no hospital e na unidade de terapia intensiva e aumentou significativamente o número de paciente que reverteu o choque séptico no dia 07 e no dia 28. O estudo concluiu ainda que logo curso de baixa dose de corticosteróide não alterou significativamente o risco de hemorragia gastrointestinal, superinfecção, ou hiperglicemia.

Concluindo, baixa dose de corticosteróide é recomendada em pacientes com choque séptico. Na ausência de requerimento de vasopressores, corticosteróides não devem ser utilizados para tratar sepse. Altas doses de corticosteróide não são recomendadas em sepse severa. O uso de testes de função adrenal para guiar a decisão da terapia corticosteróide, o desmame dos esteróides e o término do período de tratamento, a decisão de descontinuar os esteróides precocemente com a resolução do choque, e a associação de fludrocortisona são considerados abordagens opcionais<sup>21</sup>.

### Referências Bibliográficas

1. Lefering R, Neugebauer EA. *Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis*. Critical Care Medicine. 1995; 23:1294–1303.
2. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. *Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature*. Critical Care Medicine. 1995;23:1430–1439.
3. Briegel J, Kellermann W, Forst H, et al. *Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome: The Phospholipase A2 Study Group*. The Clinical Investigator. 1994;72:782–787.
4. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*. Journal of the American Medical Association. 2002;288:862–871.
5. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. *Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone*. Critical Care Medicine. 1998;26:645–650.
6. Chawla K, Kupfer Y, Goldman I, et al. *Hydrocortisone reverses refractory septic shock*. Critical Care Medicine. 1999;27(1S):33A.
7. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al. *Physiological-dose steroid therapy in sepsis*. Critical Care. 2002; 6:251–259.
8. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. *Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study*. Critical Care Medicine. 1999; 27:723–732.
9. Oppert M, Reinicke A, Gräf KJ, et al. *Plasma cortisol levels before and during “low-dose” hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock*. Intensive Care Medicine. 2000;26:1747–1755.
10. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. *Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock*. Lancet. 1991; 337:582–583.
11. Matot I, Sprung CL. *Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites?* Critical Care Medicine. 1998; 26:627–629.
12. Annane D, Sebille V, Troche G, et al. *A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin*. Journal of the American Medical Association. 2000;283:1038–1045.
13. Moran JL, Chapman MJ, O’Fathartaigh MS, et al. *Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock*. Intensive Care Medicine. 1994; 20:489–495.
14. Walker BR, Williams BC. *Corticosteroids and vascular tone: Mapping the messenger maze*. Clinical Science. 1992; 82:597–605.
15. Ullian ME. *The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone*. Cardiovascular Research. 1999; 41:55–64.

16. Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, et al. *Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003; 167:512–520.
17. Rubenfeld GD. *When survival is not the same as mortality*. Critical Care Alert. 2003;10:113–115.
18. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. *Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock*. Cochrane Database Systematic Review. 2005;1:CD002243.
19. Perla D, Marmorston J. *Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections*. Endocrinology. 1940; 27:367–374.

Conteúdo extensamente adaptado de:

20. [www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/Changes/IndividualChanges/Administerlowdosesteroidsbyastandardpolicy.htm](http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/Changes/IndividualChanges/Administerlowdosesteroidsbyastandardpolicy.htm)
21. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. *Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Critical Care Medicine. 2004; 32:858-873.
22. Keh D, Sprung CL. *Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review*. Critical Care Medicine. 2004; 32[Suppl.]:S527–S533.

