
COMPARAÇÃO DE DUAS DOSES DO
TESTE ACTH PARA DIAGNÓSTICO DE
INSUFICIÊNCIA DE
CORTICOESTERÓIDES DURANTE
CHOQUE SÉPTICO EM CRIANÇAS

Carolina Friedrich Amoretti

cfamoretti@hotmail.com

Porto Alegre, 2009

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
Mestrado em Pediatria

**COMPARAÇÃO DE DUAS DOSES DO TESTE ACTH PARA DIAGNÓSTICO
DE INSUFICIÊNCIA DE CORTICOESTERÓIDES DURANTE CHOQUE
SÉPTICO EM CRIANÇAS**

Carolina Friedrich Amoretti

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção de título de Mestre em Medicina,
área de concentração em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny R. Garcia

Porto Alegre, 2009

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

A524c Amoretti, Carolina Friedrich

Comparação de duas doses do teste ACTH para diagnóstico de insuficiência de corticosteróides durante choque séptico em crianças / Carolina Friedrich Amoretti. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

xvii; 106 p.: gráf. tab.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.

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

1. CHOQUE SÉPTICO/diagnóstico. 2. CORTICOSTERÓIDES/deficiência. 3. CRIANÇA. 4. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA. 5. CORTICOSTERÓIDES/uso diagnóstico. 6. HORMÔNIO ADRENOCÓRTICOTRÓPICO /administração & dosagem. 7. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. 8. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Título.

C.D.D. 618.92944

C.D.U. 616.94-053.2:612.453(043.3)

N.L.M. WC 240

Carolina Friedrich Amoretti

End: Rua dos Radialistas 181/804, Bairro Pituba – Salvador-BA

Fone: (71) 30120566 / (71) 91150424

e-mail: cfamoretti@hotmail.com

CREMEB: 20610 – CREMERS (vigente até dezembro/2008): 26841

Órgão financiador: CAPES

Conflito de Interesse: NENHUM

Dedicatória

A minha mãe, Maria Adélia, luz científica na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia pela paciente orientação e incondicional disponibilidade.

Ao Dr. Jefferson Pedro Piva, pelo incentivo científico desde a residência médica e pelas oportunidades oferecidas.

Aos colegas Geniara Conrado, Emilene Jarmola, Rita Camargo e Cecília Korb pela essencial identificação de pacientes e prescrição do protocolo.

À colega Marina Augustin pela discussão científica, ajuda na organização do protocolo, identificação dos pacientes e incentivo da equipe à prescrição do protocolo.

Ao colega Felipe Cabral pela colaboração na organização do protocolo e ajuda intensa na coleta de dados, resolução de problemas de logística e realização dos exames.

À equipe de médicos contratados da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas, pela identificação e inclusão de pacientes ao estudo.

À equipe de enfermagem da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas, pela participação que tornou possível a realização do trabalho.

À Carla Rothmann, pela eterna disposição em resolver os mais variados problemas.

À Ana Paula Lima pelo apoio e centralização da logística deste trabalho.

A todos os mestres e amigos com quem tive o prazer de compartilhar este caminho de aprendizado, que me incentivaram muito. Em especial ao Dr Humberto Rosa, Dr Renato Termignoni, Dr Paulo Maróstica, Dra Lavínia Shüler-Faccini, Dra Maria Teresa Sanseverino, Dr Júlio C Leite, Dr Sérgio Lucchesi, Dr. Paulo Carvalho e Dra. Eliana Trotta.

À equipe de enfermagem e médicos responsáveis pela UTI Pediátrica do Addenbrookes' Hospital – Cambridge/UK, onde nasceu a idéia inicial deste

estudo. Em especial aos Dr. Samir Latifi e Dr. Robert C. Tasker pelo desafio intelectual constante durante o curto tempo de convívio.

Ao amigo e debatedor Ricardo Garcia Branco pela ajuda, ensinamento e apoio fundamental em todos os passos desta dissertação.

À equipe de médicos contratados da UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio total nos primeiros passos na terapia intensiva pediátrica.

Às amigas Dra. Adriani Maioli e Dra Patrícia Lago pelas oportunidades, incentivo, apoio e conselhos sábios.

Aos colegas Dra. Kátia Giugno, Dra. Tânia Maia, Dr. João Krauzer, Dr Marsal Lerner e Dra Nilcéa Freire pelo exemplo pessoal e apoio profissional.

A CAPES pela bolsa de pesquisa.

À minha família pelo apoio a todas as horas.

Ao José Ricardo Luz Amoretti por absolutamente tudo...

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii

CAPÍTULO I

1	REFERENCIAL TEÓRICO
.....	2
1.1 Introdução	2
1.2 Artigo de revisão	2
RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
FISIOLOGIA ADRENAL E AÇÃO DO CORTISOL	7
TERMINOLOGIA	11
INSUFICIÊNCIA ADRENAL	12
RESPOSTA NEUROENDÓCRINA AO ESTRESSE EM DOENTES GRAVES	16
ICRDC EM PACIENTES ADULTOS	19
TRATAMENTO DA ICRDC EM ADULTOS	25
A ADRENAL EM CRIANÇAS CRITICAMENTE DOENTES	30
REPOSIÇÃO DE ESTERÓIDES EM CRIANÇAS COM CHOQUE SÉPTICO ..	32
RECOMENDAÇÕES ATUAIS	33
DISCUSSÃO	35
REFERÊNCIAS	37
1.3 Considerações sobre testes do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	43
1.3.1 Medidas de cortisol.....	43

1.3.2 Medidas de estimulação do eixo HHA.....	44
1.3.3 Comparação do teste ACTH 250mcg com o teste ACTH 1mcg.....	45
1.3.4 Conclusão	48
1.4 Justificativa	49
1.5 Objetivos.....	52
1.5.1 Objetivo Geral	52
1.5.2 Objetivos Específicos	52
1.6 REFERÊNCIAS	53

CAPÍTULO II

2 MATERIAL E MÉTODOS	56
2.1 Delineamento do Estudo	56
2.2 Local de realização.....	56
2.3 População de Estudo.....	57
2.4 Critérios de inclusão	57
2.5 Critérios de Exclusão.....	58
2.6 Variáveis.....	58
2.7 Logística	59
2.8 Análise estatística.....	60
2.9 Cálculo amostral	61
2.10 Ética.....	62
2.11 REFERÊNCIAS	63

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL	65
RESUMO	66
ABSTRACT	67

INTRODUÇÃO	68
MÉTODO	70
RESULTADOS	76
DISCUSSÃO	85
REFERÊNCIAS	90

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES	95
---------------------------	----

ANEXOS

Anexo 1 – Protocolo de coleta de dados para o ensaio clínico randomizado no qual este estudo esta alinhado:	97
Anexo 2- Tabela de diluição das soluções com ACTH	101
Anexo 3 - Protocolo de recrutamento	103
Anexo 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para o ensaio clínico randomizado:	104

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO III

Figura 1 – Logística do estudo	73
Figura 2 - Fluxograma de resultados	76
Figura 3 - Gráfico da correlação entre medidas de cortisol pós teste	83
Figura 4 - Gráfico de Bland & Altman para pico de cortisol após cada teste de ACTH	84

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1 - Possíveis causas de ICRDC	18
Tabela 2 - Reposição de corticóides em adultos com sepse grave ou choque séptico	27
Tabela 3 - Reposição de corticóides em crianças com choque séptico	33
Tabela 4 - Recomendações atuais sobre o ICRDC.....	34

CAPÍTULO III

Tabela 1 - Características demográficas do grupo de estudo	78
Tabela 2 - Resumo dos dados dos 22 pacientes analisados	79
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes de acordo a sua resposta a ambos os testes	81
Tabela 4 - Características da população em relação a resposta a ambos os testes	82

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	<i>Adrenal Corticotrophin Hormone</i> hormônio adrenocorticotrófico, corticotrofina
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II</i> Avaliação de Fisiologia Aguda e Saúde Crônica II
ARDS	Acute respiratory distress syndrome Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
IC	intervalo de confiança
COX-2	ciclooxigenase-2
CRH	<i>Corticotrophin-Releasing Hormone</i> Hormônio liberador de corticotrofina
CURB-65	<i>Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age older than 65</i> Escore que avalia confusão mental, uréia, frequência respiratória, pressão arterial em pacientes acima de 65 anos
ECR	ensaio clínico randomizado
FC	frequência cardíaca
FiO₂	fração inspirada de oxigênio
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage colony-stimulation factor</i> fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos
HIV	<i>Human Immunodeficiency vírus</i> Vírus da Imunodeficiência Humana
HHA	hipotálamo- hipófise-adrenal
HSL	Hospital São Lucas
IA	insuficiência adrenal
IC	índice cardíaco
ICRDC	Insuficiência de corticosteróides relacionada à doença crítica
IL	Interleucina
LPA	lesão pulmonar aguda
mcg/dl	microgramas por decilitro

mcg/kg	microgramas por quilo de peso
mcg/ m2	microgramas por metro quadrado
mg/m2	miligramas por metro quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
OR	<i>Odds ratio</i> razão de chances
PAM	pressão arterial média
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
ROC	<i>receiver operator curve</i>
RR	risco relativo
RVS	resistência vascular sistêmica
SARA	síndrome da angústia respiratória aguda
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i> Escore de Fisiologia Agudo Simplificado II
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> Avaliação da Falência de Órgãos relacionado à sepse
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor- alfa</i> Fator-alfa de Necrose Tumoral
TTI	teste de tolerância à insulina
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
vs.	<i>Versus</i>

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura sobre insuficiência corticosteróide em choque séptico incluindo sua definição, quadro clínico, diagnóstico e tratamento. Após isso, objetivamos comparar os resultados do teste diagnóstico de estimulação adrenal com ACTH 1 mcg/ 1,73m² em relação ao teste em dose padrão atualmente mais utilizado na literatura (250 mcg/ 1,73m² de ACTH) na identificação dos pacientes em choque séptico pediátrico com insuficiência de corticosteróides de origem adrenal.

Métodos: Inicialmente, revisamos a bibliografia relevante da fonte PubMed utilizando as palavras *pituitary-adrenal function tests, adrenocorticotrophic hormone, hydrocortisone, critical illness, sepsis* e *shock*. Com base nos achados desta revisão, delineamos um estudo transversal, incluindo crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL-PUCRS, Brasil), entre junho/2008 e junho/2009, com diagnóstico de choque séptico refratário a volume. Nestes pacientes foi dosado cortisol basal e após, realizado ambos os testes de ACTH, com 4 horas de intervalo entre um e outro. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HSL-PUCRS.

Resultados: O consenso de 2008 sobre insuficiência e reposição de esteróides propõe a abordagem deste quadro como Insuficiência de Corticosteróide Relacionado à Doença Crítica, sugerindo, na prática clínica, que a reposição esteróide seja feita em pacientes sintomáticos, mesmo sem teste de reposta adrenal. Estudos na população pediátrica precisam avançar, mas parecem se correlacionar bem com os dados encontrados em adultos. Entretanto a população pediátrica que pode se beneficiar desta reposição não está bem definida, e as doses altas de ACTH usadas nos estudos da população adulta pode não ser adequado para crianças. Assim, estudamos a relação entre o teste de estimulação com ACTH em dose de 1 e 250mcg/1,73m² em 27 crianças com choque séptico refratário a volume. Nesta população encontramos uma correlação positiva entre os testes de $r=0,72$ ($r^2=0,51$), com $p=0,001$. A análise do gráfico de Bland & Altman também mostrou boa concordância entre os testes. Cinco pacientes apresentaram resposta inadequada aos testes de estimulação adrenal, 3 deles foram identificados apenas no teste com dose baixa.

Conclusões: Apesar da boa quantidade e qualidade dos estudos sobre insuficiência corticosteróide em choque séptico, os resultados finais relacionados a desfecho primários são controversos na população adulta. De qualquer maneira, os dados iniciais em pediatria parecem se correlacionar com os dados em adultos. Nossos resultados sugerem que o teste com ACTH em dose baixa possa ser uma alternativa adequada ao teste com dose considerada padrão em adultos, podendo ser mais sensível. Outros estudos são necessários para confirmar estes achados.

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

ABSTRACT

Objectives: To review the literature about steroid insufficiency during septic shock; including its definition, clinical presentation, diagnosis and treatment. Then, we aimed to compare the results of ACTH adrenal stimulation test in a dose of 1 mcg/1.73 m² against the standart adult dose of 250 mcg/1.73 m² to identify corticosteroid insufficiency of adrenal gland cause in pediatric patients with septic shock.

Method: Initially, we reviewed relevant literature from PubMed searching for *pituitary-adrenal function tests, adrenocorticotropic hormone, hydrocortisone, critical illness, sepsis e shock*. Based on these findings, we designed a transversal study including children admitted to the Pediatric Intensive Care Unit at Hospital São Lucas (HSL – PUCRS, Brazil), from Jun/ 2008 to Jun/ 2009; who were diagnosed with volume refractory septic shock. Basal cortisol level was determined and, then, both ACTH tests were performed. Tests were performed 4 hours apart. Study protocol was approved by the HSL ethics committee.

Results: The 2008 Consensus about corticosteroid insufficiency suggest the approach to this clinical picture as Corticosteroid Insufficiency during Critical Illness, further suggesting the corticosteroid replacement to be done in symptomatic patients, with or without adrenal stimulation tests. Pediatric population studies need improvement but results so far seem similar to those found in adults. However, the pediatric population who could benefit from this replacement is not well defined, and ACTH doses used in adult population may not be adequate in children. So, we studied the relation between the ACTH stimulation test in a dose of 1 mcg/ 1,73 m² and 250 mcg/1,73 m² in 27 children with volume refractory septic shock. We found a positive correlation between tests of $r=0,72$ ($r^2=0,51$), $p=0,001$ in this population. The Bland & Altman analysis also showed good agreement between tests. Five patients had an inadequate response to tests, but 3 of them were only identified by the low dose test.

Conclusions: Although good number and quality of studies about this issue, the final results related to primary endpoints are controversial. Eventhough, initial data in the pediatric population seems to correlate to adult data. In our study, the low dose test was an adequate alternative to the adult standard dose test, and might be more sensible. Bigger studies are necessary to confirm these results.

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

CAPITULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Introdução

Neste primeiro capítulo iremos apresentar o referencial teórico em 2 partes: o item 1.2 é um artigo de revisão sobre insuficiência de corticosteróides em doença crítica, importante para apresentar ao leitor as discussões atuais sobre o tema; enquanto o item 1.3 apresenta considerações específicas sobre testes do eixo hipotálamo- hipófise- adrenal, o objetivo central deste trabalho. No item 1.4 apresentaremos a Justificativa do estudo, no item 1.5 serão descritos os objetivos e no 1.6, a bibliografia do capítulo 1.

1.2 Artigo de revisão

“Insuficiência de Corticosteróides em Doença Crítica – Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento”

Versão em língua portuguesa do artigo escrito em língua inglesa, em fase de revisão final para proposta de publicação em revista internacional.

ARTIGO DE REVISÃO

“Insuficiência de Corticosteróides em Doença Crítica – Fisiopatologia,
Diagnóstico e Tratamento”

Carolina F. Amoretti^I, Pedro Celiny R. Garcia^{II}

I Aluna, Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médica intensivista pediátrica. Bolsista Capes

II Doutor. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS. Médico chefe, Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Instituição: Faculdade de Medicina – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Correspondência:

Carolina Friedrich Amoretti
Rua dos Radialistas, 181 ap 804
CEP 41810-650 – Salvador, BA
Tel.: (71) 3012. 0566
Email: cfamoretti@hotmail.com

Suporte financeiro: mestranda bolsista CAPES.

Key- words: *pituitary-adrenal function tests, adrenocorticotrophic hormone, hydrocortisone, critical illness, sepsis, shock, sepsis*

RESUMO

Objetivo: Revisar o uso de corticosteróides em pacientes com doença crítica com relação à fisiologia, diagnóstico, desfecho, prognóstico e recomendações atuais.

Fonte de dados: Procura no site Pubmed, usando os termos *pituitary-adrenal function tests*, *adrenocorticotropic hormone*, *hydrocortisone*, *critical illness*, *sepsis* e *shock* com correlações para MESH de sinônimos e termos relacionados. Publicações clássicas referentes ao tema também foram revisadas, sendo descritas as mais representativas.

Sumário de Dados: A reposição de esteróides em doença crítica ainda é tema controverso na literatura médica. 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 esteróide seja feita em pacientes sintomáticos, mesmo sem teste de resposta adrenal. Estudos na população pediátrica ainda precisam avançar, mas parecem se correlacionar bem com os dados encontrados em adultos.

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

Objective: To review the use of corticosteroids in critically ill patients regarding physiology, diagnosis, treatment, outcome, prognosis and new recommendations.

Sources: Search at Pubmed, using the terms *pituitary-adrenal function tests, adrenocorticotrophic hormone, hydrocortisone, critical illness, sepsis, shock*, correlated MESH synonyms and related terms. Classic publications about the topic were also reviewed and selected depending on their relevance to the study objectives.

Summary of Findings: 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.

Conclusions: Although good number and 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, adrenocorticotrophic hormone, hydrocortisone, critical illness, sepsis, shock, sepsis*

INTRODUÇÃO

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.^{1, 2}

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 séptico.³ Esta terapêutica, contudo, não mostrou impacto na mortalidade e, pelo contrário, piorou o prognóstico em alguns estudos.^{4, 5-10} 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.^{3, 6-17} Este tratamento se mostrou efetivo em alguns casos, mas o tema ainda é controverso. Atualmente, revisão destes estudos tem sugerido uma idéia diagnóstica um pouco diferente das antigas falências adrenal relativa ou absoluta: Insuficiência de Corticosteróides Relacionada à Doença Crítica (ICRDC).² Nesta revisão, apresentamos parte importante da fisiologia adrenal e da ação dos esteróides, além dos estudos relevantes sobre diagnóstico e

reposição esteróides em doenças críticas procurando relacionar à classificação de ICRDC.

FISIOLOGIA ADRENAL E AÇÃO DO CORTISOL

A glândula adrenal é dividida em 2 unidades funcionais: a medula (responsável pela produção de adrenalina e noradrenalina) e o córtex. O córtex adrenal é responsável pela 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.²

A função adrenal é controlada pela liberação de adrenocorticotrofina (ACTH) a partir da hipófise, em pulsos de amplitude variada ao longo do dia. Estes pulsos são liberados a cada 30 a 120 minutos e resultam em nível sérico variado de cortisol, atingindo seu pico ao acordar pela manhã, baixando sua concentração sérica ao final da noite, sendo o nível mais baixo atingido 1 a 2 horas após início do sono. A liberação de ACTH pela hipófise, por sua vez, é controlada pelo hipotálamo, através da ação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), formando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Os baixos níveis séricos de cortisol, assim como o ritmo circadiano e o estresse são os principais ativadores deste centro. 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. Assim, por exemplo, estímulos estressores serão transmitidos através do 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.¹ O mesmo acontece caso o hipotálamo seja estimulado pelo sistema límbico, em situações de estresse mental, por exemplo.

Outros moduladores do eixo HHA são a vasopressina (via CRH) e citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α , fator inibitório da migração macrófaga) importantes, principalmente, na presença de doenças críticas.¹

O cortisol é o principal hormônio secretado pelo córtex adrenal. Cerca de 80% é sintetizado a partir da captação do colesterol e transformação em pregnenolona. A pregnenolona é a precursora dos principais produtos da adrenal: aldosterona, dehidroepiandrosterona e cortisol. Os 20% restantes são sintetizados a partir de acetato e outros precursores.²

Cerca de 90% do cortisol circulante está ligado a transcortina. Os 10% restantes estão na forma livre e correspondem a porção ativa. A transcortina é a principal proteína carreadora, mas a albumina também pode exercer este papel. Em situações de estimulação adrenal, como doença grave e sepse, por exemplo, o nível sérico de transcortina cai, chegando a 50% dos níveis

anteriores, propiciando maior nível de cortisol livre ativo. Isto é especialmente importante tendo em vista que a adrenal não armazena cortisol. Assim, os níveis séricos aumentados em situações de estresse se devem a aumento da síntese (estimulado pelo aumento de ACTH) e do aumento do cortisol livre (conseqüência da redução dos níveis de transcortina).²

O cortisol começa a exercer seus efeitos após captação e ligação 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. Sua ação no sistema imune é variada. Nas áreas de inflamação aguda, 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 sangüíneos e a fibrose. Nas áreas linfóides, diminui a expansão das células T e B e ação das células T secretoras de citocinas. Além disso, 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 complemento. A nível intracelular, ocorre inibição da transcrição dos genes COX-2, de interleucinas, de moléculas de adesão celular e da forma induzida da sintetase do óxido nítrico. O cortisol ainda tem uma ação antiinflamatória potente, incluindo a redução do número e da função de uma série de células imunológicas (linfócitos T e B, monócitos, neutrófilos e eosinófilos), diminuindo

a produção de citocinas, quemoquinas e eicosanóides, aumentando a produção do fator de inibição de migração de macrófagos.²

Os efeitos metabólicos do cortisol incluem aumento da glicemia através da ativação de enzimas envolvidas na gliconeogênese hepática e da inibição da captação da glicose por tecidos periféricos, como músculos esqueléticos. Hormônios como catecolaminas e glucagon também são liberados e a estimulação constante de cortisol também estimula a produção de glicose a partir do catabolismo de proteínas e lipídios, além da resistência insulínica, levando à hiperglicemia. No tecido adiposo, lipólise é ativada, liberando ácido graxo livre na circulação. Também aumenta a degradação de proteínas, aumentando o catabolismo e diminuindo o 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.^{2,7}

O cortisol pode aumentar a pressão arterial através de 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 cardiovascular.⁷

O cortisol é o principal responsável pelo feedback negativo em relação a regulação da estimulação hipotálamo-hipófise. Esta ação é dependente da síntese da lipocortina-1, que é importante na retroalimentação negativa do hipotálamo e da hipófise anterior, podendo exercer ações antiinflamatórias.

TERMINOLOGIA

Nesta revisão nos iremos falar sobre uma série de condições clínicas que se sobrepõe. Assim, sentimos a necessidade de definir alguns significados antes de prosseguir a discussão deste texto. Insuficiência Corticosteróide Relacionada a Doença Crítica (ICRDC) se refere a uma condição encontrada em muitas doenças críticas onde os níveis circulantes de corticosteróides não são capazes de manter a homeostasia desejada, independentemente de o cortisol basal ser alto ou baixo, e de se ele aumenta ou não após um teste de estimulação. Insuficiência adrenal absoluta é um termo usado com frequência em estudos, principalmente os anteriores a 2008, considerada quando o cortisol total era menor de 10 mcg/dl (18 mcg/dl em alguns casos, especificados no texto). Se o cortisol basal era adequado, mas havia falha de resposta ao teste de estimulação, a insuficiência adrenal era dita relativa. Qualquer outra definição, utilizada em algum estudo específico, é explicada no texto.

Mantivemos a denominação original de cada estudo em relação aos quadros de insuficiência adrenal ou disfunção adrenal, procurando explicitar os termos diagnósticos de cada autor. Porém, procuramos analisar e discutir os dados sob o conceito de ICRDC.

Teste de estimulação adrenal e teste da corticotrofina são denominações ao teste de estimulação adrenal com ACTH. Quando a dose de 250 mcg é

usada, o teste é dito padrão. Qualquer dose diferente desta será apontada no texto.

Os resultados de cortisol são referidos, neste estudo, sempre pela unidade mcg/dl. Quando o estudo de referência utilizava a unidade nmol/L, nós convertemos o valor para mcg/dl. A dose de ACTH no teste é descrita em mcg/m² ou apenas mcg.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL

Insuficiência adrenal primária (doença de Addison) é uma doença rara, que resulta de nível de cortisol basal inadequado por falha de produção adrenal. Tem prevalência de cerca de 100 casos a cada 1 milhão e incidência de 5 casos por 1 milhão de pessoas. A síndrome progride com piora de sintomas inespecíficos como fadiga, fraqueza, perda de peso, anorexia e náusea. A prevalência é mais alta em pacientes com HIV, história familiar de adenoleucodistrofia, doenças endócrinas auto-imunes, câncer metastático e doença granulomatosa.⁸ Em crianças a causa mais freqüente é Insuficiência Adrenal Congênita, com prevalência 1 a cada 10.000 a 18.000 nascidos vivos.⁹

Insuficiência adrenal secundária resulta da falha de estimulação hipotálamo-hipofisária sobre uma adrenal normal. Assim, a função mineralocorticóide da glândula está preservada. É mais prevalente do que a

insuficiência adrenal primária, chegando a 150 a 280 por 1 milhão de pessoas.² A principal causa é a parada súbita do uso crônico de corticóides.

Diagnóstico

Existem várias formas de testar o eixo HHA. O uso de dosagem única dos níveis de cortisol tem limitada utilidade uma vez que os níveis de cortisol variam durante o dia, seguindo um ritmo circadiano. A dosagem do cortisol matinal (às 8h) pode ser utilizada para avaliar insuficiência adrenal absoluta, entretanto não avalia a capacidade de resposta do eixo HHA a agentes estressores. Para uma avaliação completa do eixo HHA é necessário um teste que avalie, além do nível basal de cortisol, sua resposta a um agente estressor.

O Teste de Tolerância à Insulina (TTI) é considerado o padrão ouro para avaliação da função do eixo HHA em pacientes que não estão gravemente doentes.⁷ Neste teste 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 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.¹⁰ 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.¹¹ Terceiro, TTI não é adequado para pacientes graves devido aos efeitos deletérios da hipoglicemia.

Em frente às limitações do uso do TTI, outros testes podem ser usados para avaliar vários segmentos do eixo HHA. Dois deles estão presentes em estudos com pacientes críticos.

O teste de estimulação com metirapona (bloqueadora do último passo na síntese do cortisol) provoca queda brusca nos níveis de cortisol que por sua vez ativa o mecanismo de feedback positivo para a liberação de ACTH, sendo útil para avaliar a resposta central do eixo HHA.⁸

O teste de estimulação com ACTH avalia a porção final do eixo HHA, ou seja, a resposta da glândula adrenal à estimulação central. O teste consiste em dosar o nível de cortisol basal (antes da administração do ACTH), e após estimulação com ACTH sintético (após 30 e/ou 60 min.). A interpretação se baseia na avaliação do cortisol basal, do pico de resposta do cortisol após estímulo com ACTH, e na diferença entre estes dois níveis. Apesar de extensamente utilizado, ainda existe grande controvérsia quanto à dose de ACTH sintético utilizada e sobre a interpretação dos resultados. A dose chamada de padrão de ACTH utilizada em adultos é de 250 mcg, entretanto esta dose gera níveis hormonais sabidamente supra-fisiológicos e uso de doses menores, entre 0,5 e 1 mcg, poderiam ser mais sensíveis no diagnóstico de insuficiência adrenal.^{8, 12-16} A maioria dos estudos que avaliou os dois testes em

comparação ao TTI, entretanto, mostraram que ambos são adequados.^{13, 14, 15,}

17

Tratamento

O tratamento das disfunções do eixo HHA consiste em tratamento sintomático da fase aguda (expansão volêmica, uso de drogas vasoativas, e controle de glicose e eletrólitos em crise adrenal aguda), e reposição hormonal. Reposição de glicocorticóides é necessária em todos os pacientes e reposição de mineralocorticóides é restrita a pacientes com insuficiência adrenal primária.

A dose recomendada na bibliografia para pacientes não críticos é de 50 a 75 mg/m² de hidrocortisona, seguido por 50-75 mg/m²/dia dividido em 4 doses. Esta dose está de acordo com a produção de cortisol pela adrenal em momentos de estresse, mas não com ensaios clínicos cuidadosos.⁹ Esta dose de hidrocortisona dá suporte mineralocorticóide também. Quando necessário, doses de metilprednisolona (10 – 15 mg/m²) e dexametasona (1.5-2 mg/m²) podem ser usadas, mas sabendo-se que sua ação mineralocorticóide é muito baixa.

RESPOSTA NEUROENDÓCRINA AO ESTRESSE EM DOENTES GRAVES

O corpo humano tem a capacidade de sobreviver a uma série de insultos. A resposta neuroendócrina tem papel muito importante na resposta adaptativa.¹⁸ Na fase inicial da doença crítica existe ativação do sistema nervoso central com estimulação da hipófise anterior. As mudanças induzidas por esta estimulação levam a mudanças rápidas no metabolismo, priorizando o aumento de substratos, reduzindo o consumo de energia e estimulando a resposta dos órgãos vitais. Entretanto, em períodos de estresse prolongado a secreção pulsátil da hipófise anterior é reduzida, levando a atividade reduzida dos hormônios neuroendócrinos.¹⁹

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal durante o estresse

Durante a fase aguda de doenças graves, o eixo HHA é estimulado continuamente. As ligações neurosensoriais e liberação de citocinas, previamente comentadas, induzem liberação de CRH pelo hipotálamo de forma sustentada. Assim, ACTH é liberado e estimula a produção de cortisol nas glândulas adrenais. O feedback negativo do cortisol sob hipotálamo e hipófise é vencido pela estimulação contínua do hipotálamo pelo estressor, levando sustentação de níveis altos de ACTH. A estimulação contínua da adrenal pelo ACTH aumenta o nível sérico do cortisol cerca de 5 a 10 vezes, eliminando seu ritmo pulsátil e circadiano. A transcortina é reduzida durante a doença crítica,

umentando ainda mais os níveis de cortisol livre.²⁰ Há pouca informação sobre a ação dos receptores de cortisol durante a fase aguda de doenças graves. Aparentemente, a produção de citocinas em níveis baixos aumenta também a ligação do cortisol aos seus receptores. Contudo, quando a produção é excessiva, as citocinas levam a uma diminuição do número e da afinidade dos receptores de corticoesteróides, além de levar a alterações nas reações intracelulares após a ligação do cortisol com seu receptor.¹

Hipercortisolismo, na fase aguda, muda o metabolismo de carboidrato, gordura e proteína para fornecer energia suficiente para manter o funcionamento de órgãos vitais como cérebro, e para retardar o anabolismo. Os níveis de aldosterona circulantes também aumentam marcadamente, principalmente pela ativação do sistema renina-angiotensina. A retenção de volume no compartimento intracelular aumenta a resposta inotrópica e vasopressora a catecolaminas e angiotensina II, promovendo vantagens hemodinâmicas na resposta aguda.²¹

Na fase tardia da doença crítica a fisiologia do eixo HHA fica comprometida, com níveis baixos de ACTH e altos de cortisol. Não está claro o motivo da queda do ACTH. Os níveis de cortisol altos e não pulsáteis podem ser sustentados por um caminho que não inclua o eixo HHA; talvez envolvendo endotelina.²² A efetividade do cortisol neste período da doença é questionável já que a falta de pulsatilidade pode diminuir sua ação nos tecidos alvos e seus níveis sempre altos podem levar a hiporeatividade do sistema imune, como na paralisia imune das doenças graves prolongadas.²³

Então, 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 a corticóide. Como descrito anteriormente, esta deficiência em suprir as necessidades do corpo é melhor denominada ICRDC. Qualquer disfunção neste mecanismo homeostático está relacionado à alta mortalidade,²⁴ e são vários os mecanismos que podem estar envolvidos no desenvolvimento de ICRDC como descrito na tabela 1.

Tabela 1 – Possíveis causas de ICRDC

Causa	Diminuição da produção de cortisol	Diminuição da estimulação adrenal	Diminuição da ação do cortisol em tecidos e células
Diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemorragia ou necrose adrenal 2. Inibição medicamentosa da síntese do cortisol 3. Exacerbação de doenças crônicas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Necrose hipofisária, uso prévio de esteróides 2. Inibição da produção de CRH e ACTH induzido por mediadores pró-inflamatórios 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diminuição da entrega e da liberação do cortisol pela transcortina 2. Afinidade de receptores diminuída devido à ação de citoquinas 3. Baixa perfusão tecidual

ICRDC – Insuficiência de Corticosteróide Relacionada a Doença Crítica; CRH- Hormônio estimulante de corticotrofina; ACTH - Adrenocorticotrofina.

Apesar de haver pouca dúvida sobre a importância do eixo HHA durante doença crítica, existe uma longa discussão sobre diagnóstico de insuficiência e necessidade de tratamento.

ICRDC EM PACIENTES ADULTOS

Fatores limitantes ao nível de cortisol em pacientes críticos incluem: 1) níveis flutuantes de transcortina com relação inversa à gravidade da doença, causando variação do cortisol livre, 2) disponibilidade, sensibilidade, especificidade e acurácia das medições não uniformes, tornando difícil a comparação de resultados; 3) a resposta ao teste pode variar devido a reações cruzadas entre testes imunológicos dos precursores do cortisol e metabólitos que se acumulam.

Existem vários estudos que mostraram o funcionamento do eixo HHA em adultos criticamente doentes. Infelizmente, a ausência de padrões globalmente aceitos significa que os resultados são variáveis. Alguns estudos recentes produziram evidência da correlação entre função adrenal e desfechos clínicos. Na verdade, os valores do cortisol destes estudos vinham sendo usados como padrão para o diagnóstico de falência adrenal e são atualmente considerados referência para o diagnóstico de ICRDC.²

Annane et al²⁵ estudaram 189 adultos com choque séptico avaliando o cortisol basal (T0) e o aumento máximo do cortisol após estímulo com ACTH (Δ max) e sua relação com mortalidade em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Os autores encontraram 3 grupos prognósticos diferentes. O primeiro grupo, com $T0 \leq 34$ mcg/dl e Δ max > 9 mcg/dl, mostrou o melhor prognóstico (26% de mortalidade). O segundo grupo, com $T0 \leq 34$ mcg/dl e Δ max ≤ 9

mcg/dl ou $T0 > 34$ mcg/dl e $\Delta_{max} > 9$ mcg/dl, apresentou 67% de mortalidade. O terceiro grupo, com $T0 > 34$ mcg/dl e $\Delta_{max} \leq 9$ mcg/dl, teve a maior mortalidade (82%). Neste estudo, Annane et al introduziram a idéia de que a resposta ao teste com ACTH (Δ_{max}) pode ser um marcador importante da função adrenal (ou reserva adrenal) e que ela está associada com mortalidade em terapia intensiva de adultos. 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. Estudos recentes confirmaram estas hipóteses.²⁶

Marik e Zaloga²⁷ também estudaram 59 adultos com choque séptico avaliando o cortisol basal e máximo após estimulação com ACTH (1 e 250 mcg) em relação ao sucesso em retirar drogas vasoativas em 24 horas após o início de tratamento com hidrocortisona. O grupo de pacientes que respondeu ao tratamento apresentou um cortisol basal baixo ($14,1 \pm 5,2$ mcg/dl) enquanto o grupo que não respondeu apresentou níveis de cortisol alto ($33,3 \pm 18$ mcg/dl). A área abaixo da curva *receiver operator characteristic (ROC)* para cortisol basal e resposta à hidrocortisona foi 0,84. O melhor ponto de corte para o valor do cortisol basal foi 23,7 mcg/dl, com sensibilidade de 0,86 e especificidade de 0,66. Entre os pacientes que responderam a hidrocortisona, 95% tinham cortisol basal abaixo de 25 mcg/dl, 54% mostraram resposta insuficiente ao teste com ACTH em baixa dose e apenas 22% com o teste usando dose padrão de ACTH. Este segundo estudo, de Marik e Zaloga, sugere que níveis baixos de

cortisol basal (<25 mcg/dl) em pacientes com choque podem representar ICRDC, se apresentando clinicamente através de um tempo prolongado para retirada de drogas vasoativas.

Mais recentemente, Annane et al usaram também o teste de estimulação com metirapona para avaliar o eixo HHA em adultos com sepse. Os autores relataram que disfunção adrenal era provável quando o cortisol basal era menor do que 10 mcg/dl ou quando a resposta ao teste com ACTH menor do que 9 mcg/dl.²⁸ Este estudo comprovou os achados prévios de ambos, Annane et al e Marik e Zaloga,^{25, 27} que deram ênfase na resposta ao teste com ACTH e no nível de cortisol basal, respectivamente.

Apesar de a 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. Huang e Lin demonstraram que pacientes com falência respiratória que tiveram um aumento de cortisol menor que 9 mcg/dL após teste de estímulo com ACTH tinham maior dificuldade em serem retirados do ventilador.²⁹ Uma análise de subgrupo do estudo de Annane et al³⁰ sugere que em pacientes com SARA que não responderam adequadamente ao teste com ACTH e foram tratados com hidrocortisona em dose baixa e fludrocortisona tiveram menor mortalidade (risco relativo 0,71; IC 95% 0,54-0,94; p=0,011) e mais dias livre de ventilação mecânica ($2,6 \pm 6,6$ vs. $5,7 \pm 8,6$; p=0,006).³¹ Pacientes com SARA que não tiveram o a resposta adrenal testada responderam de maneira diferente a reposição com esteróide iniciada até o sétimo dia de doença. Em Meduri,

1998³² a resposta dos pacientes a tratamento com metilprednisolona foi de melhora da lesão pulmonar e da mortalidade. Porém a *ARDS task force*³³ encontrou resultados opostos, com tendência a aumento da mortalidade. Ainda assim, quando o tratamento foi iniciado antes de 72hs do início do quadro, os pacientes tratados apresentaram redução nos desfechos primários de melhora no escore de lesão pulmonar e extubação com sucesso no 7º. dia. Desfechos secundários também mostraram bons resultados, como redução da duração da ventilação mecânica ($p=0,002$), do tempo de internação em UTI ($p=0,007$) e da mortalidade na UTI ($p=0,03$).³³ Além disso, o uso de hidrocortisona no início do quadro de pacientes com pneumonia grave adquirida na comunidade mostrou uma melhora importante na relação PaO₂: FiO₂ ($p=0,002$) e de escores da radiografia de tórax ($p < 0,0001$), diminuição dos níveis de proteína C ($p=0,01$), progressão da síndrome de disfunção orgânica ($p=0,03$) e de choque séptico ($p=0,01$), redução no tempo de internação hospitalar ($p=0,03$) e na mortalidade ($p=0,009$).

Uma recente metanálise sobre tratamento de SARA com corticóide por tempo prolongado em adultos revisou 9 estudos principais e encontrou melhora significativa na relação PaO₂: FiO₂, marcadores inflamatórios sistêmicos, escores de disfunção orgânica, duração de ventilação mecânica e tempo de permanência em UTI. Existe muita diferença entre o desenho dos estudos e critérios de inclusão, tornando difícil estabelecer 1 único tratamento para uma população específica. Contudo 4 estudos que iniciaram o tratamento nos 3

primeiros dias de diagnóstico de SARA e LPA encontraram redução significativa na mortalidade.³⁴

Salluh estudou a resposta adrenal em pacientes com pneumonia grave adquirida na comunidade internados em UTI em relação a seu valor preditivo.⁽³⁵⁾ O valor do cortisol basal teve correlação positiva com escore de severidade de doença (CURB-65, APACHE II e SOFA, $p < 0,05$) O nível de cortisol basal foi mais alto em não sobreviventes do que em sobreviventes. ICRDC foi diagnosticada em 40,8%. A habilidade discriminativa do cortisol basal (área abaixo da curva ROC) foi de 0,77; IC 95% 0,65-0,90, melhor ponto de corte 25,7 mcg/dl para mortalidade hospitalar, sendo melhor do que o APACHE II, SOFA, CURB-65, d-dímero e, neste caso, inclusive, que os resultados pós teste do ACTH.

A função adrenal também foi analisada em pacientes com cirrose e outras doenças hepáticas. Tsai e colegas avaliaram a resposta ao teste ACTH em 101 pacientes com cirrose hepática de diferentes gravidades que cursavam com sepse grave.³⁶ Pacientes com resposta adequada ao teste tiveram sobrevida acumulada em 90 dias de 63,2% versus 15,3% nos demais ($p < 0,001$). Os sobreviventes apresentaram uma resposta a corticotrofina mais alta (16.2- 8.0 vs. 8.5- 5.9 mcg/dL, $p < 0,001$). A resposta ao teste foi inversamente proporcional a severidade da doença, medida por vários marcadores. Além disso, a pressão arterial média no dia do teste do ACTH foi mais baixa nos pacientes com resposta inadequada ao teste (60 ± 14 vs. 74.5 ± 13 mmHg, $p < 0,001$), e uma proporção maior destes pacientes necessitou de vasopressores

(73% vs. 24.48%, $p < 0.001$). Fernandez et al comparou 50 pacientes com cirrose e choque séptico que não receberam tratamento com esteróides com 25 pacientes na mesma condição, que foram investigados com teste do ACTH e receberam reposição com hidrocortisona quando considerado adequado.³⁷ A incidência de insuficiência adrenal relacionada à cirrose foi de 68%, e foi mais freqüente em pacientes com cirrose grave (76% em pacientes com Child C). Resolução do choque, sobrevida na unidade de terapia intensiva e sobrevida hospitalar foram mais altos no grupo de pacientes testados e que receberam reposição corticosteróide (96% vs. 58%, $p = 0,001$; 68% vs. 38%, $p = 0,03$; 64% vs. 32%, $p = 0.003$). A principal causa de morte neste grupo foi síndrome hepatorenal ou falência hepática (7 de 9 pacientes); enquanto no grupo não tratado, a principal causa de morte foi choque refratário (20 de 34 pacientes). Marik comprova que a incidência de insuficiência corticóide em doença aguda é alta em pacientes hepatopatas em um estudo de 221 pacientes com diferentes hepatopatias.³⁸ Neste estudo 54% (120 pacientes) tinham resposta inadequada ao teste do ACTH e dos 101 pacientes restantes, 16 apresentaram resposta inadequada numa segunda avaliação durante a internação na UTI.

Em pacientes com pancreatite também existem estudos sobre a alta incidência e mau prognóstico da ICRDC. De Waele et al estudaram 25 pacientes com pancreatite aguda grave, realizando teste com 250 mcg de ACTH dentro de 5 dias de internação hospitalar.³⁹ Insuficiência adrenal relativa (interpretada como resposta inadequada ao teste ACTH com cortisol basal normal) foi diagnosticada em 16% dos pacientes e 27% daqueles com

disfunção orgânica. Pacientes com má resposta ao teste ACTH tinham escores SOFA mais altos nos dias 4 a 7 e todos estes desenvolveram necrose pancreática e necessitaram intervenção cirúrgica. A mortalidade em 28 dias foi maior nestes pacientes (75% vs. 5%, $p = 0.007$). Estes dados estão de acordo com os encontrados por Eklund e colegas, num estudo caso controle de 10 pacientes com pancreatite, choque e dependência de noradrenalina que receberam hidrocortisona suplementar (casos) e 11 pacientes com o mesmo quadro tratados sem o esteróide (controles).⁴⁰ Os casos foram desmamados da noradrenalina em tempo significativamente menor do que os controles (61 h vs. 141 h, $p = 0.016$).

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 a doença crítica ou não, inclui restabelecimento do volume intravascular, com cristalóides de preferência. Atenção especial deve ser dada à glicemia, e infusão contínua da glicose e insulina iniciada conforme necessário. 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. Tentativas prévias de terapia de reposição hormonal (por exemplo, de hormônio de crescimento) em pacientes críticos com insuficiência relacionada à resistência periférica, mostraram-se ineficazes e aumentaram a mortalidade destes pacientes.⁴¹

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.^{4, 5}

Mais recentemente, o uso de corticosteróides como terapia de reposição – ou seja, em baixas doses e por tempo prolongado - em adultos gravemente enfermos foi avaliado em vários estudos, a maioria deles em pacientes com sepse (tabela 2).^{30, 42-46}

Tabela 2 – Reposição de corticóides em adultos com sepse grave ou choque séptico

Autores	Delineamento	População	Intervenção	Desfecho	Resultados (Tratamento x Controle)
Bollaert et al ⁴⁶	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% versus 21% (95% CI 0,17 – 0,77; p= 0.007)
Briegel et al ⁴⁵	ECR duplo-cego, placebo controlado	40 pacientes com choque séptico, suporte vasoativo e índice cardíaco > 4 l/min./m2	hidrocortisona em infusão contínua equivalente a 4,3 mg/ kg/ dia	tempo para retirada de drogas vasoativas.	2 dias (1-6 dias) versus 7 dias (3-19 dias) (p= 0.005).
Chawla et al ⁴²	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 versus 122 horas (p< 0,005)
Yildiz et al ⁴⁴	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% versus 55.6%, p=0.34)
Keh et al ⁴³	ECR duplo-cego, placebo controlado Cossover	40 pacientes com choque séptico	Hidrocortisona 100 mg/ dia até o terceiro dia	Estabilidade hemodinâmica (PAM, RVS, FC, IC, necessidade de noradrenalina [¥]).	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 ³⁰	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% versus 53% OR 0,54 (95% CI 0,31 – 0,97; p=0,04) NNT 7
Sprung et al ⁴⁷	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

¥ PAM – pressão arterial média, RVS – resistência vascular sistêmica, FC- frequência cardíaca, IC – índice cardíaco

Os primeiros estudos, realizados no final da década de 90, mostraram que o uso de corticosteróides como terapia de reposição melhorava o estado hemodinâmico de pacientes com sepse. Em resumo, nestes estudos observou-se: 1) maior índice de reversão do choque em 7 dias - 68% versus 21% (95% CI 0,17 – 0,77; $p= 0.007$);(46) 2) redução no tempo de retirada de drogas vasoativas – 2 (1-6) versus 7 (3-19) dias, $p=0,005$;(45) e 3) redução na média de uso de suporte vasoativo - 74 versus 122 h, $p< 0,005$.⁴²

Em 2002, Annane et al³⁰ publicaram o primeiro estudo a avaliar o efeito do uso de corticosteróides em dose de reposição na mortalidade de pacientes com choque séptico. Este estudo avaliou 300 adultos com choque séptico refratário a drogas vasoativas (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg por pelo menos 1 hora, apesar de expansão volumétrica e uso de dopamina em dose maior que 5 mcg/Kg ou uso de epinefrina ou norepinefrina) randomizados para receber 50 mg de hidrocortisona (a cada 6 horas) e 50 mcg de fludrocortisona (por dia) ou placebos, de maneira duplo-cega, após um teste de estímulo com ACTH (250 mcg). Neste estudo, Annane et al usaram dados de seu estudo prévio²⁵ para definir um subgrupo de pacientes com ‘insuficiência adrenal relativa’. O uso de corticosteróide em dose de reposição reduziu tempo para retirada de vasopressores entre todos os pacientes, mas não afetou a mortalidade geral em 28 dias. Entretanto, na análise do subgrupo de pacientes com ‘insuficiência adrenal relativa’, a mortalidade em 28 dias foi de 53% no grupo de tratamento e 63% no grupo placebo com um OR ajustado de 0,54 (95% CI 0,31 – 0,97; $p=0,04$). O número de pacientes necessário tratar para

salvar uma vida adicional em 28 dias foi de 7. A partir deste estudo, o uso de reposição de corticosteróides para choque séptico se tornou rotineiro em algumas UTIs.

Recentemente Sprung et al⁴⁷ publicaram os resultados do estudo CORTICUS. Neste estudo 499 pacientes com diagnóstico de choque séptico (nas 72 horas anteriores ao recrutamento) foram randomizados para receber hidrocortisona (50 mg a cada 6 horas) ou placebo, após teste de estímulo com ACTH. Assim como nos estudos prévios, a terapia de reposição com corticosteróides foi capaz de reverter o choque mais rapidamente entre todos os pacientes ($p < 0,001$), entretanto não alterou mortalidade em 28 dias (RR 1,09 IC 95% 0,84 – 1,41). Na análise do subgrupo de pacientes que não respondeu ao teste com ACTH, a terapia de reposição com corticosteróides também não alterou a mortalidade em 28 dias.

Algumas diferenças importantes entre os estudos de Annane et al³⁰ e Sprung et al⁴⁷ devem ser levadas em consideração. Primeiro, a população estudada por Annane et al tinha maior gravidade (maior escore SAPS II) e o critério de recrutamento foi pressão sistólica menor de 90 mmHg por mais de 1 hora, apesar de volume e terapia vasopressora. Também houve taxa de mortalidade em 28 dias maior no grupo placebo (61% no estudo de Annane vs 32% no estudo de Sprung). Além disso, recrutamento no estudo de Annane era permitido apenas dentro de 8 horas após atingir os critérios de entrada no estudo, comparado com 72 h 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 12 h de quadro de choque, não mostrou diferença nos resultados. Contudo, uma análise dos pacientes 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.).

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 al⁴⁸ exploraram diversas definições e encontraram uma variação de 12 – 85% na incidência de 'insuficiência adrenal' entre crianças com choque séptico. Tomando-se como critério diagnóstico para insuficiência adrenal um cortisol basal < 7.14 mcg/dl independente de resposta ao teste de ACTH (no caso, 145 mcg/m², máximo de 250 mcg), crianças identificadas com este quadro (52%) apresentaram maior necessidade de suporte com adrenalina ou noradrenalina (OR 6,1; 95% CI 1,2–30; p=0,032). Entre os sobreviventes, pacientes com cortisol basal < 7.14 mcg/dl demoraram mais dias para reversão do choque (p= 0,008). A mortalidade não foi diferente entre os dois grupos. Sarthi et al⁴⁹ recentemente descreveram dados similares em 30 crianças com choque séptico utilizando

como ponto de corte, cortisol basal < 7mcg/dl, pico de cortisol < 18 mcg/dl e aumento de cortisol após teste com 1 mcg de ACTH < 9 mcg/dl. Neste estudo, 30% da população teve cortisol basal ou pico de cortisol abaixo dos estipulados e, nestas crianças, a necessidade de drogas vasoativas foi maior do que no grupo como resposta esperada ($p = 0,019$), sem diferença em mortalidade. Pizarro et al⁵⁰ avaliaram o eixo HHA em 57 crianças com choque séptico, num estudo de coorte prospectivo. Para tanto, eles utilizaram teste de estimulação com ACTH em alta dose (250 mcg/dl) e definiram como resposta adequada um aumento ≥ 9 mcg/dl no cortisol sérico em 30 e 60 minutos. Insuficiência adrenal (IA) absoluta foi definida como presença de cortisol basal < 20 mcg/dl e IA relativa como resposta inadequada ao teste com ACTH. Os autores relataram IA absoluta em 18% das crianças e IA relativa em 26%. Todas as crianças com choque responsivo a fluído apresentaram uma resposta ao teste de ACTH > 9 mcg/dl. Das crianças com IA relativa, 80% apresentavam choque resistente a catecolaminas. Assim as crianças com IA tiveram um risco aumentado de choque resistente a catecolaminas (RR 1,88, 95% IC 1,26 – 2,79). Os autores também não encontraram relação de IA com mortalidade.

Um único estudo encontrou diferença de mortalidade entre o grupo com insuficiência adrenal relacionada a doença crítica e o grupo com função adrenal normal, em crianças.⁵¹ 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 (tabela 3).

REPOSIÇÃO DE ESTERÓIDES EM CRIANÇAS COM CHOQUE SÉPTICO

Existe 1 estudo sobre reposição de corticóide em crianças com choque séptico pediátrico (tabela 3). Valoor et al mostraram dados de 38 crianças em choque séptico que foram randomizadas para receber hidrocortisona ou placebo em um estudo piloto sem cegamento.⁵² Não foi testada resposta a estimulação com ACTH. Os resultados não evidenciaram diferença de mortalidade, mas houve uma tendência aredução de drogas vasoativas mais rápido no grupo que usou hidrocortisona (resultados não significativos). 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. A partir deste estudo, o que sabemos sobre esta reposição em crianças começa a se aproximar dos dados existentes em adultos.

Tabela 3 – Reposição de corticóides em crianças com choque séptico

Autores	Delimitação	População	Intervenção	Desfecho	Resultados (Tratamento x Controle)
Casartelli et al. ⁵¹	Ensaio clínico não controlado	22 crianças com choque séptico refratário	ACTH em baixa dose (0.5 mcg/1.73m ²) com medida de cortisol matinal e 30 minutos	Mortalidade e falha na resposta ao teste do ACTH	Cortisol basal em pacientes que evoluíram a óbito <i>versus</i> sobreviventes (44,5 [30,8 – 49,2] mcg/dl <i>versus</i> 23,5 [11,4 – 32] mcg/dl, p= 0,01). Óbito mais freqüente em pacientes com cortisol basal > 24,6 mcg/dl e resposta ao teste de estimulação com ACTH < 9 mcg/dl (p= 0,02)
Valoor et al. ⁵²	Randomizado, sem cegamento	38 crianças com choque séptico	Hidrocortiso na <i>versus</i> placebo	Reversão do choque (horas de suporte vasoativo); dose de vasoativo.	Tendência a reversão de choque mais rápido e menor dose de vasoativo no grupo com hidrocortisona (49,5 <i>versus</i> 70 h, p 0,65 e índice de drogas vasoativas 20 <i>versus</i> 50; p=0,15)

RECOMENDAÇÕES ATUAIS

As recomendações do último consenso sobre o uso de esteróide em choque séptico estão sintetizadas na tabela 4.² Neste consenso, é sugerido descrever disfunção do eixo HHA durante um quadro de doença crítica como Insuficiência de Corticosteróide Relacionado a Doença Crítica e os termos insuficiência adrenal absoluta ou relativa devem ser evitada, como descrito anteriormente nesta revisão.

Tabela 4 - Recomendações atuais sobre o ICRDC ²

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 (força 2B), Não utilizar dosagem de cortisol livre (teste difícil de obter, nível sérico não estabelecido em pacientes com doença crítica) (força 2B) Não utilizar o teste do ACTH para identificar os pacientes que deverão receber reposição esteróide (força 2B)
Tratamento de reposição	<ul style="list-style-type: none"> Dar preferência para hidrocortisona em pacientes com choque séptico (força 2B) Doses moderadas podem ser consideradas em pacientes com lesão pulmonar aguda e SDRA grave e inicial (PaO₂/ FiO₂ < 200) antes do 14º. Dia de doença. Neste caso, os estudos foram realizados com metilprednisolona. (força 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 (força 2B) Até 14 dias em pacientes com SDRA (força 2B)
Término do Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> A retirada do corticóide deve ser lenta e não abrupta.
Associação com mineralocorticóide	<ul style="list-style-type: none"> Associação com fludrocortisona é considerada ótima
Dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> Não está indicado dexametasona para choque ou SDRA (força 1B)

Atualmente, os algoritmos para tratamento de choque séptico refratário a drogas vasoativas em crianças recomendam o uso de hidrocortisona como parte do tratamento na suspeita de ICRDC. Esta recomendação é baseada nos estudos em adultos e na experiência de *experts* ^{6, 51, 53}.

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. 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. Ainda não há uma definição única para a síndrome, mas por consenso, atualmente está indicado usar o conceito de insuficiência de corticosteróides relacionada a doença grave. Mesmo os testes diagnósticos anteriormente considerados de ajuda para elucidar estes casos são discutidos e por vezes considerados desnecessários.² A dose ideal de ACTH a ser usada carece determinação, podendo a dose de 1 mcg se mostrar mais adequada às necessidades destes pacientes do que a dose padrão, mais estudada e base para a atual recomendação de que tais testes não são necessários para identificar os pacientes que se beneficiariam da reposição esteróide daqueles a quem a reposição não traria benefício.

O teste do ACTH pode ser útil por razões de pesquisa e os pontos de corte propostos por Annane²⁵ são os usados atualmente. Contudo pode ser menos adequado basear a decisão individual de iniciar esteróide em cada paciente em cada situação crítica no resultados do teste. O Consenso, inclusive, sugere que o teste não seja realizado de rotina para determinar tal reposição.

Os resultados dos últimos 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 vasoativo. Contudo, o último estudo divulgado, concluiu que a reposição de esteróides não altera mortalidade a ainda pode aumentar o índice de superinfecção. Muitas são as diferenças entre as populações destas publicações, contudo, em consenso, se concluiu por reposição de esteróides em pacientes sintomáticos.²

Estudos em crianças ainda estão tentando definir critérios diagnósticos e epidemiologia, existindo muito pouco dado sobre o uso de terapêutica com 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.

REFERÊNCIAS

1. Arafah B. REVIEW: Hypothalamic Pituitary Adrenal Function During Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;9:3725-45.
2. 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;36:1937-49.
3. 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;329:480-92.
4. Lefering R, Neugebauer E. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1995;23:1294-303.
5. 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;23:1430-9.
6. 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;92:165-9.
7. Arlt W, Allolio, B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003;361:1881-93.
8. Dorin RI, Qualls C, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003. 2003;139:194-204.
9. Shulman DI, Palmert M, Kemp SF. Adrenal Insufficiency: Still a Cause of Morbidity and Death in Childhood. *Pediatrics.* 2007;119:484-94.
10. Johnson KL, Rn, C. R. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *AACN Clin Issues.* 2006;17:39-49.
11. Rai R, Cohen J, Venkatesh B. Assessment of adrenocortical function in the critically ill. *Crit Care Resusc.* 2004;6:123-9.

12. Weintrob N, Sprecher E, Josefsberg Z, Weininger C, Aurbach-Klipper, Lazard D, Karp M, 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;83:88-92.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:151-6.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Selye H. A Syndrome Produced by Diverse Noxious Agents. *Nature*. 1936;138:32.
 19. Van den Berghe G. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15:405-19.
 20. Pugeat M, Bonneton A, Perrot D., Rocle-Nicolas B., Lejeune H., Grenot C., et al. Decreased immunoreactivity and binding activity of corticosteroid-binding globulin in serum in septic shock. *Clin Chem*. 1989;35:1675-9.
-

21. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis. *Critical Care Medicine*. 2004;8:122-9.
 22. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1238-42.
 23. Riedemann NC, Guo R, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med*. 2003;9:517-24.
 24. Erichsen MM, 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.
 25. 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;23:1038-45.
 26. 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.
 27. Marik PE, Zalloga G. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31:141-5.
 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;174:1319-26.
 29. Huang CJ, Lin H. Association between adrenal insufficiency and ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:276-80.
 30. 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;288:862-71.
 31. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Critical Care medicine*. 2006;34:22-30.
-

32. Meduri GU, Headley A, Golden E. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1998;280:159:65.
 33. Steinberg KP, Hudson L, Goodman RB. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:1671-84.
 34. Tang BM, 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.
 35. Salluh JI, Bozza F, Soares M, Verdeal JC, Castro-Farias-Neto HC, Lapa E Silva JR, Bozza PT. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest*. 2008;134:947-54.
 36. Tsai MH, 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.
 37. 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.
 38. Marik PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease. *Intensive Care Med*. 2006;32:275-80.
 39. De Waele JJ, Hoste E, Baert D, Hendrickx K, Rijckaert D, Thibo P, Van Biervliet P, Blot SI, Colardyn F. Relative adrenal insufficiency in patients with severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2007;33:1754-60.
 40. 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.
 41. 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;341:785-92.
42. Chawla K, Kupfer Y, Goldman I, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27(A33).
43. 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.
44. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Kelestimur F, Tutus A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care.* 2002;6:251-9.
45. Briegel J, Forst 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;27:723-32.
46. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 1998;26:645-50.
47. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
48. Hatherill M, Tibby S, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child.* 1999;80:51-5.
49. 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;8:23-8.
50. Pizarro CF, Troster E, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:855-9.
51. 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.
-

52. 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;10:121-5.
53. Irazuzta J, Sullivan K, Garcia PC, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr*. 2007;83(2S):S36-45.
-

1.3 Considerações sobre testes do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

1.3.1 Medidas de cortisol

O cortisol total pode ser medido e um cortisol randômico de menos de 10 mcg/dl é considerado indício de disfunção adrenal. Contudo é amplamente discutido que a dosagem de cortisol total não é fidedigna da ação esteróide. Nestes casos, possivelmente a medição de transcortina e albumina (proteínas capazes de carrear cortisol o tornando inativo) seja de grande importância. Em níveis séricos normais, a transcortina pode ligar até 25 mcg/dl de cortisol circulante. Estudos mostram que pacientes com baixa transcortina e albumina (<2,5g/dl) têm nível sérico de cortisol total e resposta aos testes de estimulação adrenal não confiáveis.¹ Como 10% do nível sérico de cortisol estão em sua forma livre e ativa, possivelmente a medida do cortisol livre seja mais confiável para definir a atividade esteróide. Contudo, os métodos de mensuração de cortisol livre são difíceis, trabalhosos e demorados.² Autores desenvolveram fórmulas para calcular o cortisol livre a partir do cortisol total e da transcortina, como a fórmula de Coolens.³ Métodos alternativos incluem a medida de cortisol salivar e determinação de outros hormônios ACTH dependentes (como dehidroepiandrosterona).

1.3.2 Medidas de estimulação do eixo HHA

Assim, conforme descrito no Cap. 1, o TTI é o padrão ouro para diagnóstico de insuficiência do eixo HHA. Entretanto, em populações de pacientes específicos, o desenho do TTI pode não ser adequado, devido principalmente a suas comorbidades, como a hipoglicemia. Outras possibilidades de testes diagnósticos para o eixo HHA incluem o teste pirogênico, de estimulação com lisina-vasopressina, metirapona ou ACTH.

O teste Pirogênico induz a secreção de CRH no hipotálamo através de estresse físico, utilizando o mesmo raciocínio do TTI. Este teste também apresenta inconvenientes em sua realização como a indução de estado febril e uso de endotoxinas. Já o teste Lisina-vasopressina age diretamente na hipófise anterior, causando liberação de corticotrofina, e não especificamente, como um estressor hipotalâmico. Assim, analisa apenas a parte do eixo hipófise-adrenal.

Estes 3 testes dificilmente são relatados em pacientes críticos, como os que este estudo se propõe a avaliar. Entretanto, o teste da metirapona já foi usado em pacientes adultos graves.⁴ O teste clássico consiste em administrar 30 mg/kg de metirapona à noite, com aporte de glicose. O cortisol plasmático e o 11-deoxicortisol são medidos na manhã seguinte. Um cortisol plasmático menor de 0,8 mcg/dl indica inibição adequada da 11beta-hidroxilase. Em pacientes com eixo HHA intacto, CRH e ACTH aumentam em resposta ao cortisol baixo, resultando em aumento dos precursores do cortisol.

Barnes et al⁵ descrevem publicações antigas, sendo que em 1969 Jacobs e Nabarro já concluíam que o TTI é o teste mais relevante, sendo seguro, sensível e confiável; menos agressivo ao paciente do que os testes pirogênico e lisina-vasopressina, os quais podem fornecer poucas informações adicionais. Este é o teste que pode responder a pergunta: O paciente consegue responder adequadamente ao estresse? Já o teste da metirapona avalia apenas a resposta do feedback e não a resposta ao estresse.

Devido a características únicas do paciente crítico, discutidas no capítulo 1, o teste mais encontrado em estudos com avaliação do eixo HHA em doentes críticos é o teste de estimulação com ACTH, avaliando apenas a resposta adrenal (Synacthen test, Cosyntropin test). Neste teste, é administrado 250 mcg de ACTH ao paciente com medidas de cortisol em tempo zero e 30 ou 60 minutos. O teste em dose padrão de 250 mcg é extensamente encontrado na literatura sobre pacientes críticos. Contudo teste com dose mais baixa, de 1 mcg, parece mais sensível em uma série de estudos em população não criticamente doente ou com alterações do eixo HHA.

1.3.3 Comparação do teste ACTH 250mcg com o teste ACTH 1mcg

Testar a função adrenal com o uso de estimulação com 250 mcg de ACTH é freqüente em uma série de estudos feito em diferentes populações de pacientes com e sem disfunção conhecida do eixo HHA. Contudo, existem

evidências de que 250 mcg de ACTH representa uma dose supra fisiológica, induzindo na adrenal uma resposta maior do que a que se apresentaria a estressores físicos, como uma doença crítica.

Dickstein testou a variação da resposta adrenal aos testes com 1, 5 e 250 mcg de ACTH em voluntários normais.⁶ Os autores concluíram que 1) a resposta dos pacientes ao teste com 1 mcg de ACTH não foi diferente do de 250 mcg em 30 min ($25 \pm 2,5$ vs. $25,6 \pm 2$ mcg/dl); e 2) o teste 1 mcg foi uma forma sensível de avaliar a resposta adrenal.

Tordjman comparou os resultados do teste de ACTH com 1, 5 e 250 mcg em 10 paciente com doença hipofisária e disfunção glandular estabelecida comparado com 9 pacientes com doença hipofisária e função normal (controles hipofisários) e 7 voluntários sem patologia.⁷ Todos os pacientes fizeram os testes com ACTH às 8h e tiveram seu cortisol medido em 0, 30 e 60 minutos. O resultado desejado era um pico de cortisol de 18 mcg/dl, no mínimo. O cortisol basal não foi diferente entre os grupos. O grupo de pacientes “controles hipofisários” não diferiram dos controles sem patologia em nenhum dos testes. Nos controles hipofisários, o pico do cortisol foi mais baixo após o teste com 1 mcg *versus* a dose padrão de 250 mcg ($24 \pm 1,4$ vs $32,8 \pm 1,78$ mcg/dl; $p=0,002$). Porém, todos os controles normais passaram no teste com 1 mcg, enquanto nenhum paciente com função hipofisária alterada atingiu o pico mínimo de cortisol esperado ($p=0,00005$). No teste padrão, os pacientes com alteração de função hipofisária tiveram o pico de cortisol mais baixo do que os controles ($p< 0,005$), porém em níveis suficiente para “passar” no teste (9 de 10

pacientes). No teste com 5 mcg de ACTH, 7 de 10 pacientes teriam passado. Os autores concluem que os resultados sugerem que teste de 1 mcg deve ser usado para diagnóstico de insuficiência adrenal secundária.

Rasmuson et al comparou o resultado do TTI com o teste padrão ACTH e teste em dose baixa em 27 pacientes com doenças hipotálamo-hipofisária (n=24) ou terapia esteróide a longo tempo (n=3).⁸ A correlação do TTI com os dois teste foi alta (teste de ACTH com 1 mcg e 250 mcg, respectivamente: $r=0,93$ $p < 0,0001$; $r=0,89$ $p<0,001$, –dosagem em 60 minutos após estimulação). Neste estudo o teste com 1 mcg de ACTH segue mais próximo dos resultados do TTI e pode ser mais sensível do que o teste padrão para detectar alterações sutis no eixo HHA. Os autores recomendam que o TTI e o teste padrão de ACTH sejam substituídos pelo teste com 1 mcg de ACTH para screening de insuficiência adrenal.

Finalmente, Kazlaukaite et al publicaram em 2008 dados da metanálise dos estudos que compararam os testes de ACTH de 1 e de 250 mcg para diagnóstico de insuficiência HHA.⁹ Os autores revisaram estudos que incluíram mais de 10 pacientes. A área abaixo da curva para o teste de 1 mcg foi 0,92 (IC 95% 0,89-0,94) enquanto para o teste 250 mcg foi 0,79 (IC 95% 0,74-0,84). Entre os pacientes com dados pareados (n=254), o teste 1 mcg foi superior ao padrão (área abaixo da curva 0,94 e 0,85 respectivamente; $p<0,001$). Os autores concluíram que o teste com 1 mcg foi superior ao teste com 250 mcg para diagnóstico de insuficiência adrenal crônica.

É importante lembrar que qualquer teste com ACTH pode sofrer influência do nível de transcortina, nível de estresse, composição física, hora do teste e método de dosagem do cortisol.

1.3.4 Conclusão

Com base nestes resultados, consideramos possível e aceitável utilizar o teste de ACTH com dose de 1 mcg/1,73 m² para avaliação da resposta adrenal. Não há, no momento, estudos suficientes sobre testes com esta dose em pacientes criticamente doentes, sendo sua adequação em tais pacientes campo para estudos futuros.

1.4 Justificativa

A mortalidade infantil no Brasil está intimamente ligada a condições socioeconômicas, de saneamento básico e atividades de prevenção como acesso a vacinas. A mortalidade em menores de 1 ano no Brasil é de 23,6 mortes a cada mil nascidos vivos, refletindo bem a necessidade de programar medidas para a melhorias das condições citadas anteriormente. Contudo, no Rio Grande do Sul, a mortalidade infantil é de 13,5 mortes por mil nascidos vivos; a melhor do país, sendo semelhante a alguns países desenvolvidos. Assim, para melhorar este índice em nosso estado, devemos expandir os objetivos, ou seja, além de manter melhoras nas condições básicas de saúde, necessitamos ações em áreas específicas de saúde. Entre as causas importantes de morte em crianças em nosso estado figuram os quadros sépticos. Sabe-se que a mortalidade associada à sepse em crianças diminuiu muito nas últimas décadas. Em estudo de base populacional sobre sepse grave em crianças norte americanas, Watson et al evidenciou 42000 casos em 1995 com mortalidade de 10,3%,¹⁰.

Choque séptico é uma síndrome progressiva que pode ser complicada por uma série de achados associados. Uma destas situações é a ocorrência de insuficiência de ação dos esteróides, seja por lesão estrutural da adrenal, incapacidade da glândula de suprir a necessidade de esteróide do momento, exaustão glandular após um período de estresse prolongado ou mesmo resistência periférica à ação dos corticóides. Neste caso, os pacientes cursam

com hipotensão mantida e de difícil reversão, apesar de todo o tratamento de suporte ventilatório e cardiovascular.

A presença de insuficiência de corticosteróides relacionada à doença crítica já foi relacionada a uma série de diagnósticos e representa, de uma maneira geral, pior prognóstico.¹¹⁻¹³ A definição da população de doentes que cursam com ICRDC e a avaliação de um possível tratamento passam pela necessidade de se caracterizar esta população. O teste padrão ouro para diagnóstico de disfunção adrenal, o teste de tolerância a insulina, não é usado em pacientes criticamente doentes devido a suas comorbidades. Assim, o teste de estimulação com corticotrofina (teste do ACTH) têm sido usado nos estudos clínicos sobre o tema. O último consenso indica o teste de ACTH com 250 mcg/dose como padrão nos casos indicados para testagem da ação corticosteróide, sendo baseado em vários estudos em adultos com choque séptico.² Contudo esta dosagem, sabidamente, ultrapassa a resposta fisiológica de um eixo HHA normal. Assim, alguns estudo foram realizados com ACTH em dose de 1 mcg/m2.

Ambos os testes de ACTH foram comparados em relação ao TTI e validados em população adulta e pediátrica com e sem disfunção do eixo HHA.⁶⁻⁹

Estudo em crianças com choque séptico que usaram teste com doses menores de 1 mcg/m2 encontraram incidência de disfunção adrenal semelhante a estudos que utilizaram doses mais altas.^{14, 15} Assim, com base na fisiologia

conhecida, hipotetizou-se que o teste de 1mcg/1,73m² é equivalente ao teste 250 mcg/1,3m² numa população pediátrica em choque séptico refratário a volume.

Desta forma, desenvolvemos um estudo transversal com comparação entre os testes de alta dose de ACTH (250 mcg/ 1,73m²), considerado padrão em pacientes com choque séptico, em relação ao teste de 1 mcg/ 1,73 m², para detecção de pacientes com ICRDC nesta população.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo Geral

Comparar os resultados do teste de estimulação adrenal com 1 mcg/1,73 m² de ACTH em relação ao teste com 250 mcg/ 1,73m² para identificar os pacientes em choque séptico pediátrico com insuficiência de corticosteróides de origem adrenal.

1.5.2 Objetivos Específicos

- 1.** Descrever o perfil demográfico de pacientes que apresentaram resposta adequada e inadequada a ambos os testes ACTH;
 - 2.** Descrever o comportamento do cortisol basal em pacientes que apresentaram resposta adequada e inadequada a cada um dos testes.
 - 3.** Descrever o desempenho do teste de estimulação adrenal em dose baixa em identificar possíveis pacientes com ICRDC de causa adrenal em relação ao teste com dose de 250 mcg/m² de ACTH.
-

1.6 REFERÊNCIAS

1. Arafah B. Review: Hypothalamic Pituitary Adrenal Function During Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3725-45.
 2. 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;36:1937-49.
 3. Coolens J, Baelen H, Heyns W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem.* 1987;26:197-202.
 4. 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;174:1319-26.
 5. Barnes ND, Joseph J, Atherden SM, Clayton BE. Functional tests of adrenal axis in children with measurement of plasma cortisol by competitive protein binding. *Arch Dis Child.* 1972;47:66-73.
 6. 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.
 7. 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.
-

8. 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.
 9. 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.
 10. Watson RS, Carcillo J. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3S):S3-5.
 11. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Critical Care medicine*. 2006;34:22-30.
 12. Salluh JI, Bozza F, Soares M, Verdeal JC, Castro-Farias-Neto HC, Lapa E Silva JR, Bozza PT. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest*. 2008;134:947-54.
 13. Tsai MH, Peng Y, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, Lien JM, Yang C, Chen PC, Wu CS. Adrenal Insufficiency in Patients With Cirrhosis, Severe Sepsis and Septic Shock. *Hepatology*. 2006;43:673: 81.
 14. Hatherill M, Tibby S, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999;80:51-5.
 15. 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.
-

CAPÍTULO II

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Delineamento do Estudo

Estudo transversal aninhado em um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo.

2.2 Local de realização

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. O atendimento é feito por intensivistas pediátricos em regime de 24 horas diárias, em companhia de residentes de pediatria geral e de terapia intensiva pediátrica.

2.3 População de Estudo

Foram incluídos pacientes internados na UTIP do HSL da PUCRS com diagnóstico de choque séptico refratário a volume, arrolados entre 01/06/2008 e 01/06/2009.

2.4 Critérios de inclusão

Foram utilizados os critérios de inclusão do ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado mencionado na logística a seguir. São eles: (I) idade entre 1 mês e 18 anos; (II) diagnóstico de choque séptico segundo definição de choque séptico pediátrico¹ e (III) necessidade de dopamina (> 5 mcg/kg/min), dobutamina > 5 mcg/kg/min) ou qualquer dose de noradrenalina ou adrenalina depois de adequada ressuscitação volumétrica. A adequação da ressuscitação volumétrica e a necessidade de droga vasoativa foram definidas pelo médico intensivista pediátrico de plantão, responsável pelo paciente.

Para ser incluído no estudo, pais ou responsáveis deveriam estar de acordo com o termo de consentimento informado.

2.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentaram (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; (V) contra-indicação formal para o uso de corticóides ou (IV) protocolo de coleta incompleto.

2.6 Variáveis

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

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, conforme último consenso². Resposta adequada ao teste (tanto de 1 quanto de 250 mcg/ 1,73 m²) foi definida como variação maior de 9 mcg/dl do cortisol pós teste em relação ao cortisol basal. A gravidade dos pacientes foi descrita através do Paediatric Index of Mortality II (PIM2). Como forma de descrever a condição do paciente e a necessidade de suporte medicamentoso, foi utilizado o escore descrito por Wernovsky e cols³ e Rosenzweig e cols⁴, previamente utilizado em

estudos em pediatria⁵: dopamina x1 + dobutamina x1+ (adrenalina x 100) + (noradrenalina x100) + milrinona x10), sendo todas as drogas calculadas em mcg/kg/ min. Também foram calculados tempo de uso de drogas vasoativas (em horas) e tempo de ventilação mecânica (em dias).

2.7 Logística

Este estudo faz parte de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, placebo controlado. Neste estudo maior, 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 conteve 100 mg de hidrocortisona em pó, para ser diluído em 10 ml de soro fisiológico 0,9%. Cada frasco de placebo conteve uma quantidade similar de placebo em pó inócuo, para ser diluído em 10ml de soro fisiológico 0,9%. Duas listas indicando a droga (placebo ou hidrocortisona) referente a cada letra dos frascos (A, B, C, D) foi entregue pelo farmacêutico em envelopes selados a uma pessoa da parte administrativa da unidade, não participante do estudo. Após o recrutamento e randomização, as crianças participando no estudo tiveram cortisol e ACTH basais medidos. Um teste de estimulação com ACTH em baixa dose (1mcg/ 1,73 m²) foi realizado seguido por um teste com 250 mcg/ 1,73 m² de ACTH 4 horas mais tarde. Após os testes, as crianças receberam a droga em estudo (placebo ou hidrocortisona) na dose de 0,2ml/Kg/dose, a cada 8 horas, durante o tempo em que necessitaram suporte vasoativo, ou no máximo

por 7 dias. Além dos dados laboratoriais, dados demográficos e de história prévia foram coletados. A cada dia, sinais vitais, resultados laboratoriais (incluindo culturas) e intervenções necessárias foram anotadas.

A análise dos resultados dos testes com ACTH, assim como do cortisol, foi realizada em um centro único (Laboratório do Hospital São Lucas da PUC), com objetivo de evitar heterogeneidade nos resultados. Para tanto, a amostra foi centrifugada e armazenada a -20o C.

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

2.8 Análise estatística

Os dados foram armazenados em tabela Excel 2007 – Microsoft Office para análise posterior no programa MedCalc 10.4.5.0 para Windows.

Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em médias (\pm desvio padrão) e categóricas, em percentagem. Variáveis contínuas com distribuição não-normal foram expressas como medianas e interquartis. Quando adequado, os grupos foram comparados por teste do Chi-Quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis normais e teste de Mann – Whitney para as de distribuição não normal.

A mortalidade da população foi revisada com cálculo do Standard Mortality Ratio (SMR), baseado no PIM2. O SMR corresponde à razão entre a

mortalidade observada e a esperada, sendo sua variação avaliada de acordo com o desvio padrão, onde valores entre $\pm 1,96$ afirmam a hipótese de que a mortalidade observada é igual à esperada.

A relação dos resultados entre os dois testes de ACTH (variáveis contínuas) foi testada por correlação linear, analisando o grau de associação entre ambos. A análise de concordância seguiu com a realização do gráfico de Bland & Altman para a variação de cortisol após cada teste. Consideramos a análise do gráfico de Bland & Altman como representativa de boa concordância quando mais do que 95% da amostra estava contida em seus limites ($\pm 1,96$ desvios padrão em relação à média).

Os resultados foram considerados significantes quando $p \leq 0,05$. Para interpretação dos resultados da correlação linear consideramos “r” 0,0 – 0,3 como fraco; 0,3-0,7 como moderado e $>0,7$ como correlação forte.

2.9 Cálculo amostral

O tamanho de mostra foi calculado para determinar a correlação entre variáveis quantitativas, com teste bilateral, com nível de significância de 0,05 e poder de 80%. Um “n” mínimo de 9 seria necessário para detectar correlações fortes com $r=0,8$. Um “n” de 22 nos permite detectar correlações a partir de “r” $> 0,56$.⁶

2.10 Ética

O protocolo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital São Lucas da PUC (registro 07/03996). Os pacientes foram incluídos após os pais ou responsáveis legais concordarem com a participação da criança no estudo. O termo de consentimento informado (anexo 4) foi assinado antes da randomização.

2.11 REFERÊNCIAS

1. Kuch BA, Carcillo J, Han YY, Orr RA. Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:501.
 2. 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;36:1937-49.
 3. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. *Circulation*. 1995;92:2226-35.
 4. Rosenzweig EB, Starc T, Chen JM, Cullinane SB, Timchak DM, Gersony WM, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:II182- II6.
 5. 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;10:121-5.
 6. Hulley SB, Cummings S, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica - Uma abordagem epidemiológica*. 3a. edição ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
-

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL

Folha de rosto do Artigo Original proposto para publicação.

COMPARAÇÃO DE DUAS DOSES DO TESTE ACTH PARA DIAGNÓSTICO DE INSUFICIÊNCIA DE CORTICOESTERÓIDES DURANTE CHOQUE SÉPTICO EM CRIANÇAS

Carolina Friedrich Amoretti¹, Pedro Celiny Ramos Gracia²,

1. Aluna, Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médica intensivista pediátrica.
2. Doutor. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS. Médico chefe, Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Correspondência

Carolina Friedrich Amoretti
Rua dos Radialistas, 181/804
Pituba – Salvador/BA
CEP 41810-650
e-mail: cfamoretti@hotmail.com
fone: (71) 3012 0566

RESUMO

Objetivo: Avaliar a aplicabilidade do teste de estimulação adrenal com 1 mcg/ 1,73 m² de ACTH em relação ao teste com 250 mcg/ 1,73m² para identificar os pacientes em choque séptico pediátrico refratário com insuficiência de corticosteróides de origem adrenal.

Método: Estudo transversal aninhado em um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo, incluindo crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL-PUCRS, Brasil), entre junho/2008 e junho/2009, com diagnóstico de choque séptico refratário a volume. Nestes pacientes foi dosado cortisol basal e após, realizado ambos os testes de ACTH, com 4 horas de intervalo entre um e outro. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HSL-PUCRS.

Resultados: Foram analisadas 22 crianças. A mediana de idade foi de 4,4 meses, e sepse de origem pulmonar foi o diagnóstico mais freqüente (54,5 %). A média do PIM 2 foi 16% e a mortalidade 13,6%. A média do cortisol basal foi 24,6 ±15,7mcg/dl. O pico do cortisol após o primeiro teste foi 44,4 ±15,9 mcg/dl e após o segundo foi 53± 15,7 mcg/dl, p = 0,07. A correlação entre os valores de cortisol após os dois testes foi de r=0,72 com p=0,001. O gráfico de Bland & Altman também mostrou adequada concordância entre os testes. Cinco pacientes apresentaram resposta inadequada aos testes de estimulação adrenal, 3 deles foram identificados apenas no teste com dose baixa.

Conclusão: O teste de estimulação adrenal com ACTH com 1mcg/ 1,73m² reproduziu os resultados encontrados com o teste com 250 mcg/1,73m² em crianças com choque séptico refratário a volume, com correlação boa. Neste estudo, o teste com dose baixa foi uma alternativa adequada ao teste com dose considerada padrão em adultos, podendo ser mais sensível. Novos estudos são necessários para confirmar estes achados.

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

ABSTRACT

Objectives: To test the applicability of ACTH adrenal stimulation test in a dose of 1 mcg/1.73 m² against a dose of 250 mcg/1.73 m² to identify corticosteroid insufficiency of adrenal gland cause in pediatric patients with volume refractory septic shock.

Method: Transversal study linked to a randomized placebo controlled clinical trial, including children admitted to Intensive Care Unit at São Lucas Hospital (HSL-PUCRS, Brazil) with a diagnosis of volume refractory septic shock, between Jun/2008 and Jun/2009. Basal cortisol level was determined and, then, both ACTH tests were performed. Tests were performed 4 hours apart. Study protocol was approved by the HSL ethics committee.

Results: Twenty two patients were analyzed. Median age was 4.4 months, and pulmonary sepsis was the most frequent diagnosis (54.5%). PIM 2 mean value was 16% and mortality was 13.6%. Mean basal cortisol was 24.6 ±15.7 mcg/dl. Cortisol highest level after the first test was 44,4 ±15,9 mcg/dl and after the second test was 53± 15,7 mcg/dl, p=0.07. The linear correlation between the two tests was r=0.72, p=0,001. Bland & Altman analysis also showed good agreement between tests. Five patients had an inadequate response to tests, but 3 of them were only identified by the low dose test.

Conclusion: The 1 mcg/1.73m² ACTH test was able to reproduce the results obtained by the 250 mcg/1.73m² in children with volume refractory septic shock with good correlation. The low dose test is an adequate alternative to the adult standard dose test, and might be more sensible. Bigger studies are necessary to confirm these results.

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

INTRODUÇÃO

A mortalidade associada à sepse em crianças vem diminuindo de maneira importante nas últimas décadas. Em um estudo de base populacional sobre sepse grave em crianças norte americanas, em 1995, Watson et al evidenciou 42.000 casos, com mortalidade de 10,3%.¹ Em nosso país, a mortalidade descrita chegou a 9% em 1996, mostrando que o Brasil está se igualando aos países desenvolvidos, neste aspecto. Quadros de choque séptico, em especial aqueles refratários a volume, têm mortalidade mais alta. A comunidade científica mantém o interesse em medidas que possam reduzir ainda mais esta estatística.

Choque séptico é uma síndrome progressiva que pode ser complicada por uma série de achados associados. Uma destas situações é a ocorrência de insuficiência de ação dos esteróides, seja por lesão estrutural da adrenal, incapacidade da glândula de suprir a necessidade de esteróide do momento, exaustão glandular após um período de estresse prolongado ou mesmo resistência periférica à ação dos corticóides. Neste caso, os pacientes cursam com hipotensão mantida e de difícil reversão, apesar de todo o tratamento de suporte ventilatório e cardiovascular.

A presença de insuficiência de corticosteróides relacionada à doença crítica (ICRDC) já foi relacionada a uma série de diagnósticos e representa pior prognóstico.²⁻¹¹ Uma resposta abaixo da esperada ao teste de estimulação

adrenal em crianças graves mostrou mortalidade 7 vezes maior do que nos demais pacientes.¹²

A definição da população de doentes que cursam com ICRDC e a avaliação de um possível tratamento passam pela necessidade de se caracterizar esta população, assim como definir a causa da insuficiência esteróide. O teste padrão ouro para diagnóstico de alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o teste de tolerância a insulina, não é usado em pacientes criticamente doentes devido a suas comorbidades. Assim, o teste de estimulação com corticotrofina (teste do ACTH) têm sido usado nos estudos clínicos sobre o tema. O último consenso indica o teste de ACTH com 250 mcg como padrão, sendo baseado em vários estudos em adultos com choque séptico.¹³ Contudo, esta dosagem sabidamente ultrapassa a resposta fisiológica de um eixo HHA normal. Assim, alguns estudos foram realizados com ACTH em dose mais baixa, de 1 mcg. Ambos os testes de ACTH foram comparados em relação ao TTI e validados em população adulta e pediátrica com e sem disfunção do eixo HHA.¹⁴⁻¹⁹ Estudos em crianças com choque séptico que usaram teste com doses menores de 1 mcg encontraram incidência de disfunção adrenal semelhante a estudos que utilizaram doses mais altas.^{12, 20}

Assim, com base na fisiologia conhecida, hipotetizou-se que o teste de 1mcg é equivalente ao teste 250 mcg numa população pediátrica em choque séptico refratário a volume para identificar casos de insuficiência corticosteróide de causa adrenal. Ambos os testes tiveram suas doses corrigidas para seu equivalente a 1,73 m².

Desta forma, desenvolvemos um estudo transversal para avaliar a aplicabilidade do testes de ACTH com 1 mcg/ 1,73 m² em relação ao teste de 250 mcg/ 1,73 m² para detecção ICRDC de origem adrenal em pacientes pediátricos em choque séptico. Avaliamos, também, o comportamento do cortisol em pacientes que apresentaram resposta adequada e inadequada a cada um dos testes.

MÉTODO

Estudo transversal aninhado em um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo. Foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, unidade de 13 leitos para tratamento intensivo de crianças com patologias clínicas gerais e realização de pós-operatório, incluindo pós-operatório de patologias cardíacas. O atendimento é feito por intensivistas pediátricos em regime de 24 horas diárias.

Foram incluídos pacientes internados na UTIP participante com diagnóstico de choque séptico, arrolados entre 01/06/2008 e 01/06/2009. Os critérios de inclusão foram: (I) idade entre 1 mês e 18 anos; (II) diagnóstico de choque séptico segundo definição de choque séptico pediátrico²¹ e (III) necessidade de dopamina (> 5 mcg/kg/min), dobutamina > 5 mcg/kg/min) ou qualquer dose de noradrenalina ou adrenalina depois de adequada

ressuscitação volumétrica. A adequação da ressuscitação volumétrica e a necessidade de droga vasoativa foram definidas pelo médico intensivista pediátrico de plantão, responsável pelo paciente.

Foram excluídos pacientes que apresentaram (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; (V) contra-indicação formal para o uso de corticóides ou (IV) protocolo de coleta incompleto.

Dados demográficos básicos foram usados para descrever os pacientes. Cortisol basal adequado foi definido como maior do que 10 mcg/dl, conforme último consenso.¹³ Resposta adequada ao teste (tanto de 1 quanto de 250 mcg/1,73 m²) foi definida como variação maior de 9 mcg/dl do cortisol pós teste em relação ao cortisol basal. A gravidade dos pacientes foi descrita através do Paediatric Index of Mortality II (PIM2). Como forma de descrever a condição do paciente e a necessidade de suporte medicamentoso, foi utilizado o escore descrito por Wernovsky e cols²² e Rosenzweig e cols,²³ previamente utilizado em estudos em pediatria²⁴: dopamina x1 + dobutamina x1+ (adrenalina x 100) + (noradrenalina x100) + (milrinona x10), sendo todas as drogas calculadas em mcg/kg/min. Também foram calculados tempo de uso de drogas vasoativas (em horas) e tempo de ventilação mecânica (em dias).

Como dito anteriormente, este estudo faz parte de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, placebo controlado. Neste estudo maior, os pacientes

recrutados foram randomizados para receber hidrocortisona ou placebo após realizarem a dosagem de cortisol basal e ambos os testes de estimulação com ACTH. Após a dosagem basal, um teste de estimulação com ACTH em baixa dose (1mcg/ 1,73 m²) foi realizado seguido por um teste com 250 mcg/ 1,73 m² de ACTH, 4 horas mais tarde; veja fluxograma na figura 1.

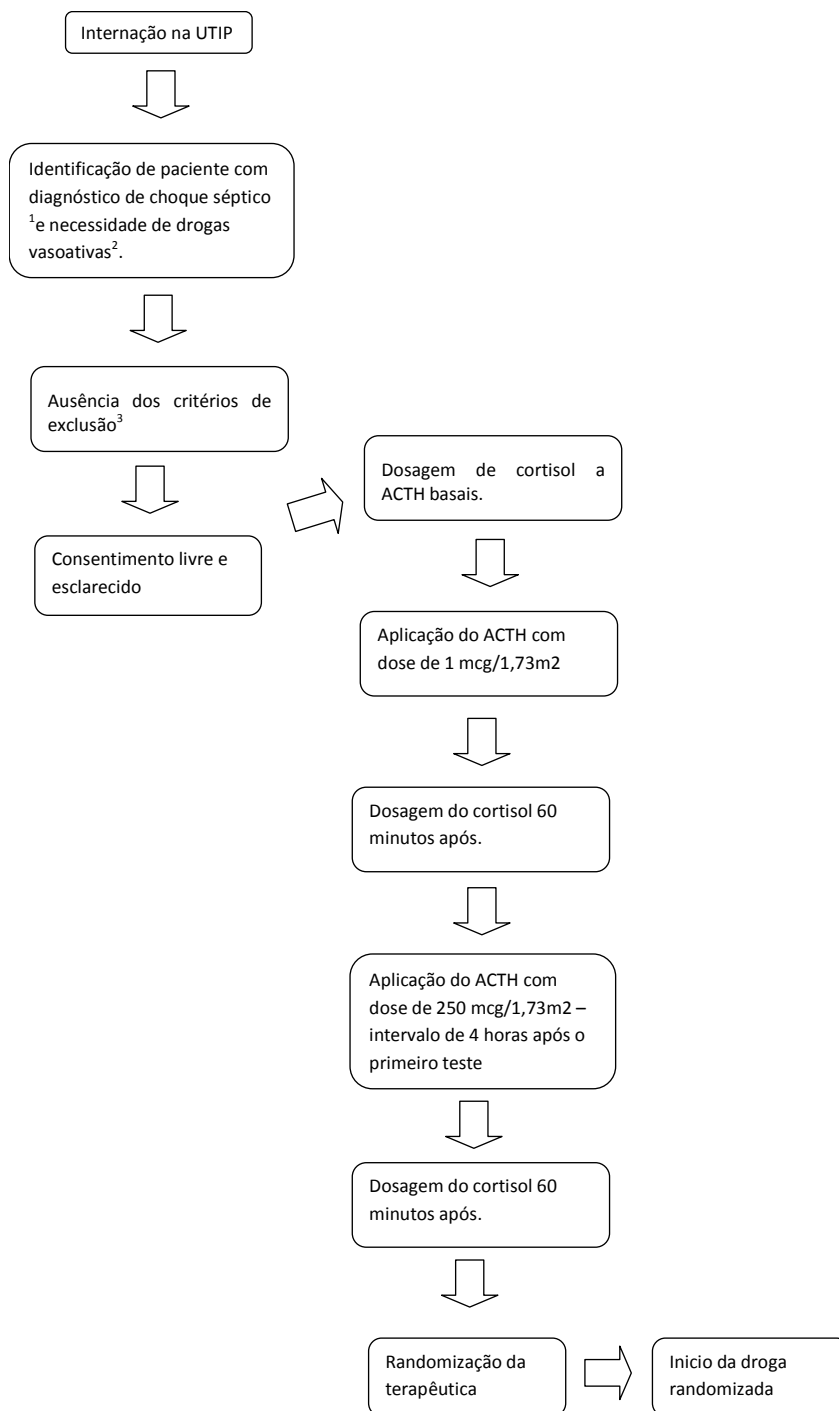


Figura 1 - Logística do estudo

A análise dos resultados dos testes com ACTH, assim como do cortisol basal, foi realizada em um centro único (Laboratório do Hospital São Lucas da PUC), com objetivo de evitar heterogeneidade nos resultados. O médico responsável poderia requerer a retirada do paciente do estudo a qualquer hora.

Os dados foram armazenados em tabela Excel 2007 – Microsoft Office para análise posterior no programa MedCalc 10.4.5.0 para Windows. Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em médias (\pm desvio padrão) e categóricas, em percentagem. Variáveis contínuas com distribuição não-normal foram expressas como medianas e interquartis. Quando adequado, os grupos foram comparados por teste do Chi-Quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis normais e teste de Mann – Whitney para as de distribuição não normal. A mortalidade da população foi revisada com cálculo do Standard Mortality Ratio (SMR), baseado no PIM2. O SMR corresponde à razão entre a mortalidade observada e a esperada, sendo sua variação avaliada de acordo com o desvio padrão, onde valores entre $\pm 1,96$ afirmam a hipótese de que a mortalidade observada é igual à esperada.

A relação dos resultados entre os dois testes de ACTH (variáveis contínuas) foi testada por correlação linear. A análise de concordância seguiu com a realização do gráfico de Bland & Altman para a variação de cortisol após cada teste. Consideramos a análise do gráfico de Bland & Altman como representativa de boa concordância quando mais do que 95% da amostra estava contida em seus limites ($\pm 1,96$ desvios padrão em relação à média). Os resultados foram considerados significantes quando $p \leq 0,05$. Para

interpretação dos resultados da correlação linear consideramos “r” 0,0 – 0,3 como fraco; 0,3-0,7 como moderado e >0,7 como correlação forte.

O tamanho de amostra foi calculado para determinar a correlação entre variáveis quantitativas, com teste bilateral, com nível de significância de 0,05 e poder de 80%. Um “n” mínimo de 9 seria necessário para detectar correlações fortes com $r=0,8$. Um “n” de 22 nos permite detectar correlações a partir de “r” > 0,56.²⁵

O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS (registro 07/03996). Os pacientes foram incluídos após os pais ou responsáveis legais concordarem com a participação da criança no estudo. O termo de consentimento informado (anexo 4) foi assinado antes da realização dos testes.

RESULTADOS

Durante o período de realização do estudo (de junho de 2008 a junho de 2009) 27 crianças admitidas na UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS preencheram os critérios de inclusão do estudo. Entretanto, 5 crianças (18,5%) não completaram o protocolo de coletas e foram excluídos do estudo. Destes pacientes, 1 não teve o cortisol basal medido e 4 não tiveram cortisol após teste de estimulação com dose alta de ACTH (250 mcg/1,73m²) medidos. Portanto, 22 pacientes foram incluídos na análise conforme fluxograma na figura 2.

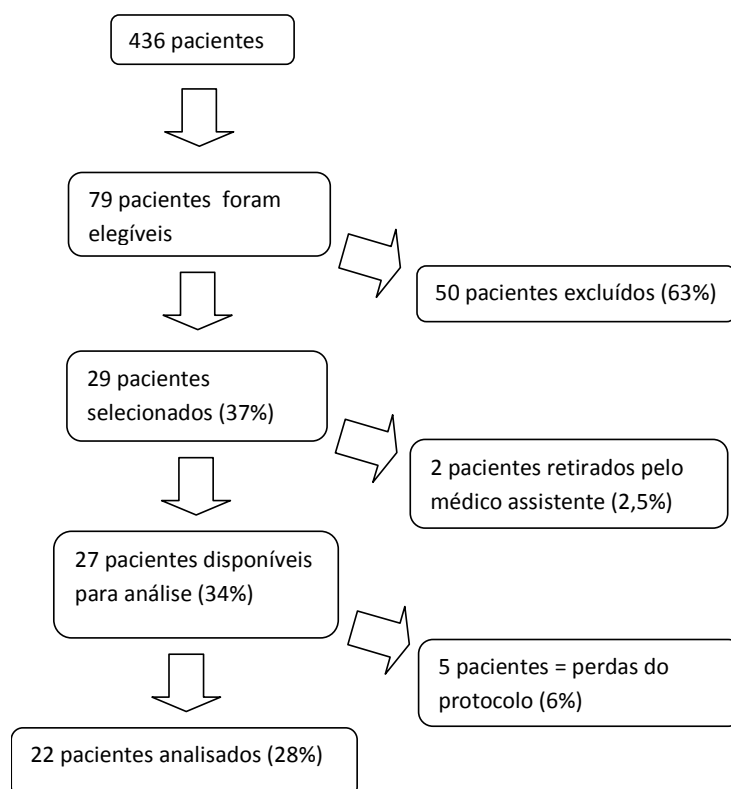


Figura 2 - Fluxograma de resultados

Todos os pacientes incluídos tinham diagnóstico de choque séptico (CS), segundo consenso pediátrico,²¹ sendo que doze pacientes (54,5%) tinham CS de origem respiratória e seis (27,2%), de causa abdominal. A mortalidade esperada medida pelo PIM2 no primeiro dia foi 16,2%, correspondendo a 3,6 pacientes. A mortalidade observada durante internação na UTIP foi de 3 pacientes (13,6%), com SMR=0,84; $z=0,16$ $p<0,05$. Quinze pacientes eram previamente hígidos. Sete pacientes possuíam doenças de base variadas, sendo as mais freqüentes cardiopatia e síndromes genéticas. A tabela 1 mostra as características demográficas gerais desta população. A comparação dos 5 pacientes excluídos com os 22 analisados não encontrou diferenças estatísticas. A tabela 2 mostra os dados completos dos 22 pacientes incluídos na análise.

Tabela 1 - Características demográficas do grupo de estudo (n=22)

Sexo M:F†	17(77): 5(23)
Idade (meses) ‡	4,4 (1,85–7,97)
Peso (kg) ‡	5,1 (4–6)
Superfície Corporal (m2) £	0,29 (0,16)
Doença de base†	7 (32)
Cardiopatia (2), Síndrome genética (2), Imunodeficiência (1), Malignidade (1), Prematuridade (1)	
Paciente Hígido	15 (68)
Origem da sepse†	
Pulmonar	12 (54,5)
Abdominal	6 (27,2)
Outros	4 (18,3)
PIM 2 (%) ‡	12 (8-20)
Mortalidade Esperada †	3,6 (16)
Mortalidade Observada †	3 (13,6)

† valores expressos em número absoluto (e percentagem)

‡ valores expressos em mediana (e intervalo interquartil)

£ valores expressos em médias (e desvio padrão)

Tabela 2- Resumo dos dados dos 22 pacientes analisados

Protocolo	Idade (meses)	PIM2 (%)	Índice de vasoativos	Basal (mcg/dl)	C1 (mcg/dl)	C2 (mcg/dl)	Delta1 (mcg/dl)	Delta2 (mcg/dl)
1	14,3	2	10	17,4	48,2	63,8	30,8	46,4
2	12,9	8	7,5	72,7	75	71,1	2,2	-1,5
3	12,9	9	40	23,5	54,9	64,4	31,4	40,9
4	20,4	10	25	16,9	49,3	64,9	32,4	48
5	16,3	14	55	38,8	48,5	59,7	9,6	20,9
6	12	1	35	19,5	25,4	75	5,8	55,4
7	12,2	22	35	28,3	48,6	55	20,2	26,6
8	10,9	18	10	56,8	64,4	70,7	7,6	13,8
9	15,4	37	30	9,5	14,4	44,1	4,8	34,5
10	18	17	30	23,1	23,5	25,5	0,4	2,3
11	26,5	8	50	22,4	32,2	41,1	9,8	18,6
12	10,6	15	45	22,8	46,3	53,5	23,5	30,7
13	9,4	8	30	19,2	53,3	68,2	34,1	49
14	12,4	16	20	15,1	28,1	25,6	13	10,5
15	15	9	10	24,3	50,3	51,1	26	26,7
16	6,5	11	45	7,4	29,1	37,2	21,6	29,7
17	14,4	43	60	29,7	53,5	59,3	23,8	29,6
18	5,3	9	35	17,9	28,7	27,2	10,7	9,3
19	1	23	30	17,1	36,5	43,7	19,4	26,6
20	2	1	65	24,4	44,2	46	19,7	21,5
21	4	30	98	35,2	46,1	48	10,9	12,8
22	8,3	44	135	41,8	75	75	33,1	33,1

PIM2 – pediatric index of mortality II, Basal – cortisol basal; C1- pico de cortisol após primeiro teste (1mcg/1.73m²); C2 – pico de cortisol após segundo teste (250 mcg/1,73m²); Delta1- diferença entre basal e C1; Delat2 – diferença entre basal e C2.

Cortisol basal

A média do cortisol basal foi de $24,6 \pm 15,7$ mcg/dl. Apenas 2 pacientes apresentaram cortisol basal abaixo de 10 mcg/dl (9,5%), sendo que um deles respondeu a ambos os testes de estimulação com ACTH (dose baixa e alta) enquanto o outro respondeu apenas ao teste de estimulação com ACTH em dose alta. Não houve correlação linear entre cortisol basal e risco de mortalidade ($r^2=0,12$; $p=0,1$). O nível de cortisol basal nos sobreviventes não foi diferente dos não-sobreviventes ($p=0,8$).

A média do cortisol basal entre os pacientes que não responderam ao teste com $1 \text{ mcg}/1,73\text{m}^2$ foi de 36 ± 27 mcg/dl, enquanto que, entre os pacientes que responderam a este teste, foi $23,7 \pm 8,9$ mcg/dl, com $p=0,1$. No teste em dose padrão, a média de cortisol basal entre os pacientes com resposta inadequada foi de $47,9 \pm 35$ mcg/dl, já entre os que responderam adequadamente foi de $24,44 \pm 11,64$ mcg/dl, $p=0,02$.

Teste em dose baixa

Após o teste com $1 \text{ mcg}/1,73\text{m}^2$ o pico médio de cortisol foi de $44,4 \pm 15,9$ mcg/dl. A variação de cortisol para este teste foi de $17,8 \pm 10,8$ mcg/dl.

Teste em dose alta

Após o teste com 250 mcg/1,73m² o pico médio de cortisol foi de 53±15,7 mcg/dl. A variação de cortisol para este teste foi de 26,4 ± 15,2 mcg/dl.

ICRDC de origem adrenal

No grupo de 22 pacientes, 5 pacientes apresentaram resposta inadequada a pelo menos 1 dos 2 testes (22,7%). Eles estão distribuídos de acordo com a tabela 3. Observa-se que, dos 5 pacientes que apresentaram variação após o teste menor do que 9 mcg/dl, 3 pacientes apresentaram resposta inadequada apenas ao teste em dose baixa, enquanto 2 apresentaram resposta inadequada a ambos os testes.

Tabela 3-Distribuição dos pacientes de acordo com sua resposta a ambos os testes

	Teste 250 mcg/ 1,73m ² ACTH	
	Delta cortisol < 9 mcg/dl	Delta cortisol > 9 mcg/dl
Teste 1 mcg/1,73m ² ACTH		
Delta cortisol < 9 mcg/dl	2	3
Delta cortisol > 9 mcg/dl	-	17

Ao compararmos os pacientes de acordo com a resposta ao testes de estimulação com ACTH (1mcg e 250 mcg/1,73m²), observamos que não houve diferença entre pacientes com resposta adequada e resposta inadequada em

relação a idade, peso, sexo, risco de mortalidade (PIM2), tempo de drogas vasoativas, cortisol basal e picos pós-teste (todos $p>0.1$). Os pacientes que responderam adequadamente ao teste de estimulação com ACTH apresentaram uma tendência a ter índice de drogas vasoativas mais alto (Tabela 4).

Tabela 4- Características da população em relação a resposta a ambos os testes

	Resposta adequada aos testes n= 17	Resposta inadequada em um dos testes n= 5	P
Sexo (M:F) †	13(76): 4(23,5)	4 (80):1(20)	0,90
Idade (meses) ‡	4,8 (2-8,5)	1,7 (1,14-6,9)	0,22
Superfície Corporal (m2) £	0,32±0,12	0,28 ± 0,05	0,48
Sepse de origem pulmonar†	10 (58,8)	2 (40)	0,62
Sepse de origem abdominal†	5 (29,4)	1 (20)	1
PIM 2 (%)‡	11 (8-22)	17 (6-22)	0,99
Óbito†	2 (16,6)	1 (20)	1
Tempo de drogas vasoativas (h) ‡	96 (70-144)	55 (27-122)	0,29
Índice de drogas vasoativas ‡	40 (28,7-56,2)	30 (9,3-31,2)	0,05
Tempo de VM (dias) ‡	6 (2,7-13,2)	4 (3-7,5)	0,35
Cortisol basal (mcg/dl)	‡ 22,8 (17,3-28,6) £ 23,7 ± 8,9	‡ 23,1 (17,3-60,8) £ 36 ± 27	0,5
Pico de cortisol pós teste com 1 mcg/m2 (mcg/dl)	‡ 48,2 (35,4-51,13) £ 45 ± 11	‡ 25,4 (21,2-67) £ 40,5± 27,2	0,43
Pico de cortisol pós teste com 250 mcg/m2 (mcg/dl) £	52±14	57,3±21,6	0,2

† valores expressos em número absoluto (e percentagem); ‡ valores expressos em mediana (e intervalo interquartil); £ valores expressos em médias (e desvio padrão)

Comparação entre os testes de estimulação adrenal

Não houve diferença entre o pico de cortisol após ambos os testes ($44,4 \pm 15,9$ mcg/dl vs $53 \pm 15,7$ mcg/dl; $p= 0,07$; testes com 1 e 250 mcg/1,73 m² respectivamente). Ao avaliarmos o grau de associação entre os resultados dos testes observamos um coeficiente de correlação linear e positivo bom ($r=0,72$) (gráfico 1) com um coeficiente de determinação (r^2) corresponde a 0,51.

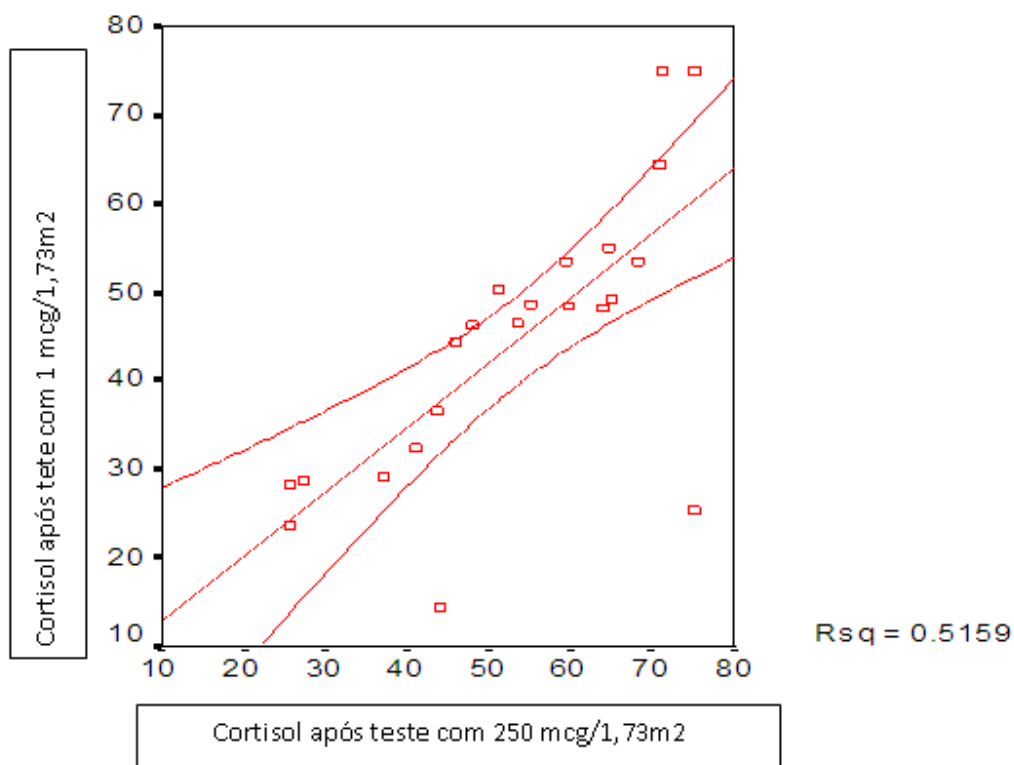


Figura 3 – Gráfico da correlação entre medidas de cortisol pós teste. $Rsquared=r^2$.

A análise de concordância com teste de Bland & Altman mostrou bons limites de concordância, estando 95,5% dos pacientes contidos em seus intervalos (gráfico 2).

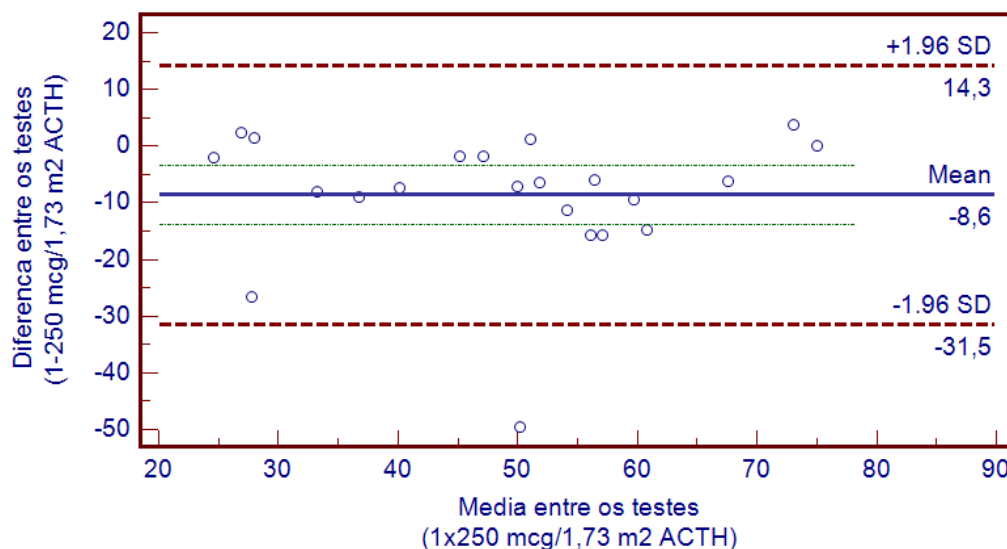


Figura 4- Gráfico de Bland & Altman para pico de cortisol após cada teste de ACTH

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que avalia a aplicabilidade do teste de estimulação adrenal com ACTH em dose de 1 mcg/ 1,73 m² (dose baixa) em comparação ao teste de 250 mcg/ 1,73 m² (dose padrão) em uma população de crianças com choque séptico refratário a volume. Neste estudo mostramos que o teste com dose baixa tem um bom desempenho comparado ao teste com dose padrão, e que ele também pode identificar pacientes com insuficiência adrenal que não seriam identificados no teste com dose padrão.

Algumas limitações do nosso estudo, entretanto, precisam ser discutidas. A primeira é o tamanho da amostra. Apesar de suficiente para análise do objetivo principal – comparar a resposta aos dois testes - isto dificulta análise de outros fatores, inclusive análise estratificada. Por exemplo, o índice de ICRDC de origem adrenal diagnosticado usando ambos os testes é diferente (2/22 e 5/22), mas o número pequeno da amostra faz com que esta diferença não atinja significância estatística ($p=0.2$). Além disso, não dosamos a transcortina destes pacientes, fator que pode estar relacionado com quadros clínicos de ICRDC sem, necessariamente, refletir mudanças no nível de cortisol total sérico. Entretanto, estudos na população pediátrica mostram que os níveis de transcortina são muito baixos em pacientes com choque séptico e que estes níveis não afetam a avaliação da função adrenal. Revendo nossos dados, nos parece adequado para análise minuciosa dos resultados, realizar uma nova medição de cortisol antes da realização do segundo teste de estimulação com

ACTH (entre o teste com dose de 1 mcg/1,73m² e o teste com 250 mcg/1,73 m²). Finalmente, o estudo - nesta fase - não foi planejado para avaliar desfecho dos pacientes. O uso de corticosteróides após os testes de estimulação com ACTH, e o desfecho dos pacientes será avaliado em uma subsequente deste estudo.

A estimulação adrenal com ACTH usando-se dose de 250 mcg é o teste recomendado para o diagnóstico de ICRDC de origem adrenal (ou insuficiência adrenal) de acordo com o consenso do American College of Critical Care Medicine.¹³ Esta recomendação se baseia em estudos que correlacionaram a resposta ao testes com estimulação padrão de ACTH a desfecho de adultos com choque séptico.²⁶⁻²⁸ Em crianças, a recomendação para o diagnóstico de ICRDC de origem adrenal segue a recomendação para adultos, embora um número muito menor de estudos exista em crianças e os resultados sejam menos consistentes. A incidência ICRDC de origem adrenal em crianças com choque séptico já foi avaliada em estudos prévios, variando de 10 a 70% de acordo com a definição utilizada e seleção de pacientes avaliados.^{20,29,30} Neste estudo, a incidência de ICRDC de origem adrenal foi baixa (9% com dose padrão e 27,2% com dose baixa). Essa baixa incidência está relacionada ao critério estrito da definição de ICRDC de origem adrenal adotada, e da baixa gravidade dos pacientes. A população estudada, entretanto, preenche os critérios para choque séptico refratário a volume e tem característica semelhante a populações previamente descritas (por exemplo, média de idade de 4 meses e a prevalência de doença pulmonar como causa da sepse).¹

Uma vez que o teste de estimulação com 250 mcg/ 1,73 m² de ACTH é aceito como o teste padrão para avaliação de ICRDC de origem adrenal, nosso primeiro objetivo foi avaliar o desempenho do teste de estimulação com 1 mcg/ 1,73 m² de ACTH em comparação com o teste com dose padrão. Os níveis de pico de cortisol após ambos os testes apresentaram boa correlação, com coeficiente de correlação de 0,7 ($r^2=0,52$). Para avaliar a concordância entre os testes usamos a análise de concordância de Bland & Altman. Neste tipo de análise avalia-se um diagrama de dispersão XY, onde no eixo Y representa a diferença entre as duas medidas e o eixo X a média delas. A partir deste gráfico podemos avaliar a magnitude da discordância, identificar outliers e verificar se existe alguma tendência. Em nosso estudo, a análise gráfica de Bland & Altman entre os testes mostrou uma discordância pequena, sem evidencia de tendência de desvio. Além disso, 95,5% da amostra estavam dentro dos limites estatísticos de concordância (obtidos a partir da média e do desvio-padrão das diferenças). Nesta análise também identificamos um paciente com combinação de resultados classificada como outlier. Este paciente teve uma resposta pequena ao teste de estimulação com dose baixa de ACTH, e uma resposta grande ao teste com dose padrão. Estatisticamente, este paciente representa uma falha de concordância entre os testes, que neste caso representar uma maior sensibilidade do teste com dose baixa em diagnosticar ICRDC de origem adrenal.

Em doenças críticas o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é constantemente estimulado, fazendo com que o nível de cortisol (basal) sérico

destes pacientes seja elevado. Em nosso estudo a média do cortisol basal foi de 24,6 mcg/dl, acima do ponto de corte esperado como mínimo necessário em situações de estresse (> 10 mcg/dl), mas semelhante ao cortisol basal encontrado em outros estudos.²⁸ Dentro desta população duas crianças tiveram cortisol basal < 10 mcg/dL sugerindo ICRDC. Uma dessas crianças respondeu a ambos os testes de estimulação com ACTH, sugerindo disfunção proximal do eixo hipotálamo-hipofisário, sem disfunção adrenal. A outra criança não respondeu ao teste com dose baixa de ACTH, indicando comprometimento adrenal. Esta mesma criança, entretanto, respondeu ao teste com dose padrão de ACTH, sugerindo novamente que o teste com dose baixa de ACTH pode ser mais sensível na avaliação de ICRDC de origem adrenal.

O uso do teste de estimulação com ACTH em dose baixa tem sido preconizado por muitos autores no diagnóstico de disfunções adrenais em crianças sem doença crítica. A justificativa é que o teste com dose padrão (250mcg/m²) gera níveis séricos de ACTH supra-fisiológicos, superestimulando a glândula adrenal.¹⁶⁻¹⁸ Em doença crítica, entretanto, o teste de estimulação com ACTH em dose baixa tem sido pouco investigado. Siraux et al compararam a performance dos testes com dose baixa (1mcg) e dose padrão (250 mcg) em adultos com choque séptico.³¹ Eles evidenciaram que o teste com dose baixa identificava pacientes com disfunção adrenal que não seriam identificados usando o teste com dose padrão, e que estes pacientes tinham características semelhantes aos outros pacientes que também tinham disfunção adrenal (identificada em ambos os testes). Nosso estudo também identificou

um padrão semelhante de resposta, com o teste com dose baixa identificando mais pacientes com disfunção adrenal que o teste com dose padrão. Nosso estudo anterior, também avaliando a resposta adrenal após estimulação com dose baixa de ACTH, mostrou um aumento significativo na mortalidade em pacientes que responderam de maneira inadequada.

Em conclusão, o teste de estimulação adrenal com dose de 1 mcg/1,73m² teve uma boa performance quando comparado ao teste de 250 mcg/1,73m² em uma população pediátrica com choque séptico. O teste em dose baixa pode, também, ajudar a identificar pacientes com ICRDC de origem adrenal que não seriam reconhecidos com o teste em dose padrão. O uso do teste de estimulação com dose baixa pode ser de grande auxílio na avaliação de terapias para ICRDC.

REFERÊNCIAS

1. Watson RS, Carcillo J. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3S):S3-5.
 2. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Critical Care medicine*. 2006;34:22-30.
 3. Meduri GU, Headley A, Golden E. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1998;280:159-65.
 4. Steinberg KP, Hudson L, Goodman RB. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:1671-84.
 5. Salluh JI, 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.
 6. Tsai MH, 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.
 7. 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.
 8. Marik, PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease. *Intensive Care Med*. 2006;32:275-80.
 9. De Waele JJ, 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.
-

-
10. 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.
 11. Huang CJ, Lin H. Association between adrenal insufficiency and ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:276-80.
 12. 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.
 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;36:1937-49.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
-

-
18. Kazlauskaite R, Evans A, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metanálise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4245-53.
 19. Arafah B. Review: Hypothalamic Pituitary Adrenal Function During Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;9:3725-45.
 20. Hatherill M, Tibby S, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child.* 1999;80:51-5.
 21. Kuch BA, Carcillo J, Han YY, Orr RA. Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:501.
 22. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. *Circulation.* 1995;92:2226-35.
 23. Rosenzweig EB, Starc T, Chen JM, Cullinane SB, Timchak DM, Gersony WM, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:II182-II6.
 24. Valoor HT, Shinghi S, Jayashree M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: An exploratory study in a third world setting. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2009;10:121-5.
 25. Hulley SB, Cummings S, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica - Uma abordagem epidemiológica.* 3a. edição ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
 26. 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;23:1038-45.
 27. 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;174:1319-26.
-

28. Marik PE, Zaloga G. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:141-5.
 29. 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;8:23-8.
 30. Pizarro CF, Troster E, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:855-9.
 31. Siraux V, Backer D, Yalavatti G, Melot C, Gervy C, Mockel J et al. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med.* 2005;33:2479-86.
-

CAPITULO IV

4 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir o seguinte em relação a aplicabilidade do teste de estimulação adrenal em dose de 1 mcg/1,73m² de ACTH comparado com o teste com dose de 250 mcg/1,73m²:

- o teste de ACTH com 1 mcg/m² teve aplicabilidade similar ao teste com 250 mcg/m² nesta população específica;

- a população de pacientes que responde adequadamente ao teste de estimulação adrenal não aparenta ser diferente daquela que responde inadequadamente a este teste em termos de idade, sexo, PIM, uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica:

- os níveis de cortisol basal não foram estatisticamente diferentes entre o grupo de pacientes que respondeu ou não ao teste em dose baixa de ACTH, mas são diferentes entre os dois grupo de pacientes em relação a resposta ao teste de 250 mcg/1,73m² (cortisol pós teste em níveis mais altos).

- o teste de estimulação adrenal com dose de 1 mcg/1,73m² identificou 3 pacientes que não teriam sido identificados pelo teste em dose de 250 mcg/1,73m².

ANEXOS

**Anexo 1 – Protocolo de coleta de dados para o ensaio clínico randomizado
no qual este estudo esta alinhado:**

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 _____

Il-6 _____ CRH _____

Disfunções orgânicas: vide apêndice (colocar número)

	Cardiovasc	Resp	Renal	Hepático	TGI	Hemato	Neuro
Dia 1							
Dia 2							
Dia 3							
Dia 4							
Dia 5							
Dia 6							
Dia 7							

Variáveis:

Data/ Dado	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
VM							
Ht/ Hb							
Leuc							
B/S							
E/Baso							
L/ Mono							
Plaq							
TP (%)							
TTPA							
INR							
Uréia							
Creatinina							
TGO							
TGP							
Γ – GT							
Bili							
PCR							
Glicose							
Na							
K							
Mg							
Ca							
pH							
Lactato							
Culturais							

Outras drogas prescritas:

Sedação:

ATB (datas)

Dieta:

Protetor gástrico:

SN:

Anexo 2- Tabela de diluição das soluções com 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
3. Para o teste de ACTH 250 mcg/ 1,73m², utilizar 5,7 ml/m² da primeira diluição (9 ml restantes).

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.

Tabela 2 - Solução 1 para TESTE ACTH 250 mcg/ 1,73m²

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

Anexo 3 - Protocolo de recrutamento

Data _____ Registro Hospitalar _____

Sexo _____ DN _____ Peso _____

Data de internação na UTIP _____ Diagnóstico Inicial _____

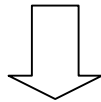
Origem da sepse _____ Germe isolado? Qual? _____

VM início (data) _____ Início droga vasoativa (data e hora) _____

Recrutamento (data e hora) _____

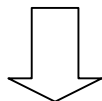
Droga randomizada A B C D

Paciente com diagnóstico de choque provavelmente séptico com necessidade de droga vasoativa



1. Coleta de exames de base

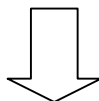
- cortisol
- ACTH
- IL-6
- CRH



2. Testes ACHT

- 1 mcg/ 1,73 m² ACTH
- Coleta de cortisol em 60 min
- Aguarda 4 horas:
- 250 mcg/ 1,73 m² ACTH
- Coleta de cortisol em 60 min

Amostras encaminhadas para o laboratório com o pedido "Amostra para o protocolo Reposição de esteróides" anexado.



3. Início da droga randomizada

- Bolus de 0,4 ml/kg
- Prescrição de 0,2 ml/kg de 8/8 h

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 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para o ensaio
clínico randomizado:
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, nos 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 informação 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 3320 3345.

Quem está organizando este estudo?

O Dr Pedro Celiny Garcia (Chefe da UTIP da PUCRS) e Dra Carolina Amoretti (mestranda 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 Responsavel

Assinatura do(a) Pesquisador(a)

Porto Alegre, de de .

OBRIGADO POR SUA ATENÇÃO!