

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Alisson Marques Quintão  
Guilherme Gomes Ribeiro  
Marcela de Souza Nogueira  
Priscilla Candida Andrade**

**USO DE CORTICOIDES NA SEPSE GRAVE E  
CHOQUE SÉPTICO**

**IPATINGA**

**2012**

**Alisson Marques Quintão**  
**Guilherme Gomes Ribeiro**  
**Marcela de Souza Nogueira**  
**Pryscilla Candida Andrade**

## **USO DE CORTICOIDES NA SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO**

Projeto de Pesquisa apresentado ao Instituto  
Metropolitano de Ensino Superior, como  
requisito parcial para aprovação no Curso de  
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Bastos da Silva

**IPATINGA**

**2012**

## USO DE CORTICOIDES NA SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

Alisson Marques Quintão<sup>1</sup>, Guilherme Gomes Ribeiro<sup>1</sup>, Marcela de Souza Nogueira<sup>1</sup>, Pryscilla Candida Andrade<sup>1</sup> & Roberto Bastos da Silva<sup>2\*</sup>

1. Acadêmicos do Curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior.
2. Docente do Curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior.

### RESUMO

Nosso objetivo foi avaliar se o uso de corticoides em pacientes com sepse grave e choque séptico apresenta efeito benéfico na redução da mortalidade. Foram utilizadas as bases de dados Scielo, Pubmed, LILACS-BIREME, para procura de artigos da área, bem como livros de Farmacologia. Foram selecionados os artigos mais relevantes contidos nas referências de outras metanálises e revisões de literatura. Os descritores utilizados para busca dos artigos foram: sepse grave, choque séptico, corticoides, insuficiência adrenal e mortalidade. Os estudos foram concordantes com o potencial dos corticoides em reverter o choque séptico; entretanto, não houve concordância dos mesmos ao se avaliar a taxa de mortalidade entre os grupos de pacientes tratados relacionados ao grupo placebo. Concluimos que, apesar das diretrizes atuais recomendarem o uso de corticoides em pacientes com choque séptico hiporresponsivos ao uso de vasopressores, existem ainda dúvidas quanto ao potencial dos corticoides no que tange à redução das taxas de mortalidade.

Palavras-chave: Sepse grave. Choque séptico. Corticoides. Insuficiência adrenal. Mortalidade.

### INTRODUÇÃO

Define-se síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) como uma resposta do organismo frente a um insulto variado, com a presença de duas das seguintes alterações: Temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; Frequência cardíaca  $> 90$  bpm; Frequência respiratória  $> 20$  irpm ou  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg; Leucócitos  $> 12.000$  céls/mm<sup>3</sup> ou  $< 4.000$  céls/mm<sup>3</sup> ou presença de  $> 10\%$  de formas jovens (bastões). Já a sepse ocorre quando a SIRS é decorrente de um processo infeccioso comprovado ou presumido. A sepse grave é a sepse associada a manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica (acidose láctica, oligúria, alteração do nível de consciência, hipotensão arterial com pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg), porém, sem a necessidade de agentes vasopressores. O choque séptico é evidenciado quando se tem hipotensão ou hipoperfusão induzida pela sepse, refratária à

reposição volêmica adequada, e com subsequente necessidade de administração de vasopressores (MATOS, 2004).

A sepse grave e o choque séptico representam a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTI's) em todo o mundo. Sabendo da necessidade de reduzir a taxa de mortalidade pela sepse grave e choque séptico, Rivers et al. (2001) criaram uma terapia dirigida por metas, com o objetivo de oferecer suporte hemodinâmico em tempo adequado aos pacientes. Seu estudo foi posteriormente implementado na Surviving Sepsis Campaign de 2004 (DELLINGER, 2004). Esta campanha apresentou um plano de tratamento que deve ser atingido em 24 horas para que haja, assim, diminuição de mortalidade dos pacientes em questão. O uso dos corticoides a partir de então passou a fazer parte do tratamento de indivíduos com sepse grave e choque séptico. Entretanto, existem ainda controvérsias com relação ao uso de esteróides nestes indivíduos. Na tentativa de clarear esta questão, este estudo teve como objetivo avaliar se o uso de corticoides em pacientes com sepse grave e choque séptico apresenta efeito benéfico na redução da mortalidade.

## **METODOLOGIA**

Foram utilizadas as bases de dados Scielo, Pubmed, LILACS-BIREME, para procura de artigos da área, bem como livros de Farmacologia. Foram selecionados os artigos mais relevantes contidos nas referências de metanálises e revisões de literatura. Os descritores utilizados para busca dos artigos foram: sepse grave, choque séptico, corticoides, insuficiência adrenal e mortalidade.

## **EPIDEMIOLOGIA**

A sepse grave e o choque séptico são importantes entidades encontradas em UTI's, representando as principais causas de morte nessas unidades (AGUIAR, 2010). No Brasil, os estudos de Silva et al. (2004), Sales et al. (2006), Zanon et al. (2008) e Kouri et al. (2006) avaliaram as taxas de

mortalidade em pacientes com diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. Estes dados são vistos na tabela 1.

TABELA 1

TAXAS DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

	<b>Silva, E. etal. (2004)</b>	<b>Sales, J. etal. (2006)</b>	<b>Zanon, F. etal. (2008)</b>	<b>Kouri, J.C.A. etal. (2006)</b>
<b>Sepse</b>	34,7%	16,7%	10,1 %	---
<b>Sepse grave</b>	47,3%	34,4%	22,6 %	36,3 %
<b>Choque séptico</b>	52,2%	65,3%	64,8 %	63,8 %

Avaliando os gastos, Koenig et al. (2010) estimaram que a produtividade perdida devida a sepse baseada no produto interno bruto per capita do Brasil foi entre \$3,2 e \$9,7 bilhões de dólares, variando com base na incidência de sepse.

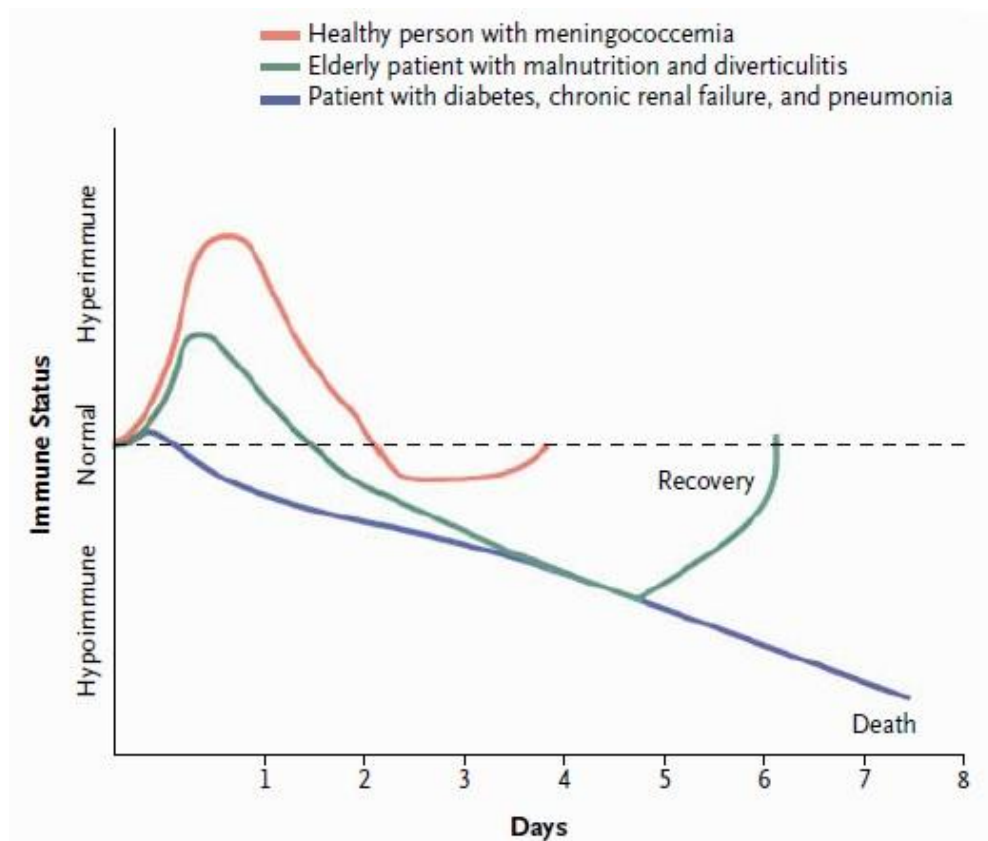
## FISIOPATOLOGIA

Em 1972 Lewis Thomas defendeu uma teoria de que a sepse representaria uma resposta inflamatória descontrolada, neste estudo ele faz referência ao sistema imune como o principal causador de lesões ao organismo quando comparado aos micro-organismos invasores (THOMAS, 1972 apud HOTCHKISS, 2003). Entretanto, posteriormente, a falha de alguns estudos com agentes anti-inflamatórios levou a questionar essa teoria. Outro ponto contra a mesma é que ela foi baseada em estudos com animais, nos quais foram utilizadas altas doses de endotoxinas ou bactérias, consequentemente os níveis de citocinas foram exponencialmente maiores nestes animais. Nestes estudos as cobaias usadas evoluíram para óbito devido ao que o autor denominou de “tempestade de citocinas”. O autor

ainda acrescenta alguns estudos em que foram dosados os níveis séricos de citocinas inflamatórias de pacientes sépticos e como resultado, a maioria dos pacientes não apresentou níveis detectáveis destas citocinas (HOTCHKISS, 2003).

Inicialmente, a sepse pode ser caracterizada por aumento de mediadores inflamatórios, mas com a persistência do quadro, há uma troca para um estado marcado por quantidades pequenas de citocinas inflamatórias. A persistência ou não do quadro depende da condição imunológica do paciente (Figura 1) (HOTCHKISS, 2003).

FIGURA 1  
RESPOSTA IMUNOLÓGICA EM TRÊS PACIENTES HIPOTÉTICOS COM SEPSE



Fonte: HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. **The pathophysiology and treatment of sepsis.** N Engl J Med. v.348, n.2, p.138-150. 2003.

A cascata patológica da sepse pode ser iniciada através da invasão e proliferação em um sítio específico do corpo por microrganismos, bem como pela liberação de exotoxinas. As exotoxinas produzidas pelos microrganismos induzem a estimulação de macrófagos, células endoteliais, neutrófilos e linfócitos. Os linfócitos B liberam globulinas que se ligam aos microrganismos, facilitando sua entrega pelas

células apresentadoras de antígenos a neutrófilos e a células natural killer (RUSSEL, 2006). Desta forma, o sistema imune pode assumir tanto um fenótipo Th1, o que levaria à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\alpha$ ) e interleucina-2 (IL-2), quanto um fenótipo Th2, que leva a produção de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10), as quais reduzem a resposta pró-inflamatória (SIQUEIRA-BATISTA, 2011).

Durante a sepse ocorre uma disfunção miocárdica devido a uma dilatação biventricular que ocorre de 24 a 48 horas após o início do quadro séptico. Consequentemente, ocorre diminuição da fração de ejeção ventricular. Ambas as alterações cardíacas são revertidas em pacientes sobreviventes em torno do quinto ao décimo dia após o início do quadro. Ao contrário do que se pensa, a dilatação ventricular e a diminuição da fração de ejeção estão associadas a um melhor prognóstico, quando comparadas a casos em que estas alterações não ocorrem. De forma semelhante, a reversão do choque séptico em um menor tempo está associada com sobrevivência, ao passo que a persistência do quadro hiperdinâmico, por mais de 24 horas associa-se com um pior prognóstico (PARRILLO, 1993).

Existem várias teorias e estudos para tentar explicar a causa da disfunção miocárdica, como por exemplo, alterações no fluxo miocárdico, a liberação de substâncias [fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-6 (IL-6)], alterações metabólicas, desregulação autonômica, alterações no transporte de cálcio, disfunção de miofibrilas, alterações na expressão de receptores beta-adrenérgicos, disfunção mitocondrial e produção de óxido nítrico (NO), peróxido nitrito e radicais livres; entretanto, nenhuma delas isoladamente pode realmente explicar a disfunção miocárdica (ROMERO-BERMEJO, 2011).

A produção de NO, peróxido nitrito e radicais livres também interfere na função renal. Sendo que o peróxido nitrito gera dano às membranas celulares e aumenta a permeabilidade mitocondrial, que por sua vez diminui a síntese de adenosina-5'-trifosfato (ATP), e ativa vias de apoptose celular. A apoptose como mecanismo fisiopatológico da insuficiência renal na sepse tem sido muito discutida atualmente, devido ao fato de 70% dos pacientes não apresentarem necrose, que faz a teoria da isquemia renal cair por terra. Assim como a disfunção miocárdica, a insuficiência renal tem etiologia multifatorial. Dentre os demais mecanismos fisiopatológicos que a desenvolvem tem-se: alteração da filtração glomerular e da hemodinâmica intrarrenal, ação de citocinas como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral-  $\alpha$

(FNT- $\alpha$ ), disfunção mitocondrial e formação de trombos na microcirculação renal (REGUEIRA, 2011).

No que diz respeito à lesão pulmonar aguda que se desenvolve em pacientes com sepse, essa ocorre devido a aumento da permeabilidade alvéolo-capilar e infiltrado neutrofílico pulmonar, ambos secundários à liberação de mediadores inflamatórios, que são responsáveis pelo preenchimento dos alvéolos pulmonares, e como consequência há uma grave hipoxemia (SILVA; OTERO, 2004).

Assim como demais disfunções orgânicas, a disfunção hepática pode ser decorrente da hipoperfusão tecidual e da interferência sobre o funcionamento celular. Como efeito observa-se uma hiperbilirrubinemia, à custa de bilirrubina direta; um alargamento do tempo de atividade da protrombina; e hiperlactatemia (SILVA; OTERO, 2004).

Outro ponto importante durante a sepse é a ocorrência de um aumento da atividade pró-coagulante e diminuição de fatores anticoagulantes. Os lipopolissacarídeos bacterianos estimulam as células endoteliais a produzirem fator tecidual, ativando a cascata de coagulação. A trombina, por sua vez, atua na transformação do fibrinogênio em fibrina, a qual é um dos componentes do coágulo. A fibrina ao se ligar às plaquetas leva a formação de trombos na microcirculação que consequentemente amplia a lesão e auxilia a ativação de mais fatores pró-coagulantes. Os baixos níveis séricos de proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual presentes na sepse justificam a ineficácia do sistema anticoagulante em evitar a síndrome conhecida na sepse como coagulação intravascular disseminada (CIVD) (RUSSEL, 2006).

A CIVD se caracteriza por ativação intravascular da coagulação, formação e deposição de fibrina na microvasculatura, consumo de plaquetas e alterações na fibrinólise. Como consequência destas alterações tem-se a obstrução do fluxo vascular para os tecidos, o que contribui para instalação de hipóxia tissular e falência orgânica. Além disso, o consumo de plaquetas e de fibrina pode gerar hemorragias graves (SIQUEIRA-BATISTA, 2011).

Choque classicamente define-se como estado de perfusão inadequada dos tecidos que desencadeia hipóxia celular, com consequente disfunção celular e morte celular. No choque séptico temos como características a diminuição da resistência vascular sistêmica, débito cardíaco normal ou



aumentado, há taquicardia na tentativa de manter a pressão arterial e elevadas concentrações de oxigênio na artéria pulmonar. Devido ao fato de o débito cardíaco poder encontrar-se elevado, é classificado como um choque hiperdinâmico. Avaliando estas alterações hemodinâmicas presentes no choque séptico, foi possível classificá-lo como um choque distributivo, para dar ênfase à má distribuição sanguínea para os variados tecidos (PARRILLO, 1993).

### **EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS CORTICOIDES**

Corticosteróides são os principais mediadores da resposta ao estresse. Diante de situações de estresse como lesão, hemorragia, infecção grave, cirurgia de grande porte, hipoglicemia, frio, dor e medo, ocorre um aumento imediato na secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), rapidamente acompanhada por um aumento nos níveis de cortisol livre. Além disso, os níveis de transcortina (CBG ou corticosteroid-binding globulin) diminuem e conseqüentemente aumentam a porção livre do cortisol (forma ativa). Citocinas inflamatórias possuem um papel crucial na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR). Esses eventos são associados com a perda do ritmo circadiano de secreção de cortisol secundário ao aumento na produção de hormônio hipotalâmico liberador de corticotrofina (CRH) e ACTH estimulados por citocinas inflamatórias e redução no feedback negativo. Todas as mudanças durante o estresse possuem o propósito de manter a homeostasia.

Efeitos metabólicos, especialmente a hiperglicemia permitem a redistribuição de glicose para células dependentes. Efeitos cardiovasculares dos corticosteróides visam manter a reatividade vascular normal e quase todos os componentes da cascata inflamatória são impedidos pelo cortisol (POLITO, 2006).

Em adição aos efeitos sistêmicos, citocinas inflamatórias podem aumentar os níveis teciduais de cortisol por meio de mudanças no metabolismo periférico do cortisol e podem aumentar a afinidade do receptor de glicocorticoides para o cortisol (COOPER, 2003).

Durante a sepse vários fatores podem interferir na função do eixo HHSR

e assim levar à insuficiência adrenal (POLITO, 2006).

A produção adrenal de corticosteróides abaixo do normal durante graves afecções agudas foi denominada insuficiência adrenal funcional, para refletir a noção de que o hipoadrenalismo pode ocorrer sem defeitos estruturais óbvios no eixo HHSR. A insuficiência adrenal funcional apresenta grande dificuldade de ser definida bioquimicamente. Pode-se desenvolver durante o curso de afecções e usualmente é transitória. Um conceito relacionado é o de insuficiência adrenal relativa, em que os níveis de cortisol, mesmo que altos em níveis absolutos, são insuficientes no controle da resposta inflamatória, sendo a resposta adrenal inadequada para a situação de estresse. A inabilidade de aumentar o cortisol em uma resposta adequada aumenta o risco de morte durante afecções agudas. Assim, se a insuficiência adrenal funcional for identificada, o tratamento com suplementação de corticosteróides pode ser benéfico (COOPER, 2003).

A causa da insuficiência adrenal em pacientes com choque séptico e sepse grave é multifatorial. Assim sendo, pode-se ter uma insuficiência adrenal primária decorrente da destruição da glândula adrenal: por ação direta ou indireta de agentes infecciosos; devido à hemorragia adrenal, que pode ocorrer em pacientes com septicemia e coagulopatias; ou induzida por drogas, como etomidato e cetoconazol. No entanto, na maioria das vezes, ocorre uma insuficiência adrenal secundária (desordem em nível hipotálamo-hipófise) em decorrência da diminuição da liberação de CRH e ACTH, inibida pelas citocinas e outros mediadores da resposta inflamatória liberados durante a sepse, por injúrias cranianas, depressores do sistema nervoso central ou infarto da pituitária. O uso crônico de glicocorticoides também pode estar associado à supressão do eixo hipotálamo-hipófise- adrenal (pode induzir atrofia adrenal que pode persistir por meses depois da cessação do tratamento com corticoides), assim como a presença de uma doença preexistente do hipotálamo, hipófise ou adrenal (PIZARRO, 2007).

Segundo Cooper e Stewart (2003), os altos níveis de citocinas inflamatórias em pacientes com sepse podem também inibir diretamente a síntese adrenal de cortisol. Segundo Pizarro e Troster (2007), a insuficiência adrenal pode ocorrer, ainda, em decorrência da diminuição do número de receptores dos glicocorticoides ou diminuição da sua afinidade pelo receptor,

o que leva ao aumento da resistência periférica aos glicocorticoides. Segundo Cooper e Stewart (2003), em contraste aos efeitos de sensibilização tecidual aos baixos níveis de citocinas, a produção excessiva de citocinas inflamatórias durante a sepse pode induzir essa resistência sistêmica.

Vários fatores complicam a investigação do eixo HHSR em pacientes com afecções críticas. Níveis de cortisol esperado variam com o tipo e a gravidade da doença, dificultando a definição de parâmetros normais. Mudanças nos níveis de CBG complicam ainda mais a estimativa dos níveis de cortisol livre. A resistência aos corticosteróides em tecidos específicos implica que os níveis ótimos de corticosteróides circulantes provavelmente variam de acordo com as condições do paciente. Em adição, testes para acessar o funcionamento de todo o eixo HHSR, como o teste de tolerância a insulina, são inadequados para uso em pacientes com doenças críticas. Diante disso, a avaliação da suficiência de corticosteróides tem sido feita com base na medida ao acaso dos níveis de cortisol ou pelo teste de estimulação com ACTH (COOPER, 2003).

O nível adequado de cortisol basal e de cortisol após o teste de estímulo com ACTH para pacientes criticamente enfermos ainda é assunto de grande controvérsia na literatura. Há grande controvérsia sobre o valor ideal de cortisol que representa uma resposta adrenal adequada ao estresse e abaixo de que valor deveria ser considerado como insuficiência adrenal (PIZARRO, 2007).

Segundo Pizarro e Troster (2007), estudos clássicos consideram adequados para a situação de estresse níveis entre 18-20 µg/dL. Já Marik e Zaloga (2002), em seus estudos, consideraram como os mais apropriados para a situação de estresse valores de cortisol acima de 25 µg/dL. Annane et al. (2000), em seu estudo, mostraram a importância da realização do teste de estímulo com ACTH para a detecção de disfunção adrenal e consideram que o não incremento do cortisol acima de 9 µg/dL levaria ao diagnóstico de insuficiência adrenal relativa. Cooper e Stewart (2003) sugerem os seguintes valores para o diagnóstico de insuficiência adrenal: cortisol basal < 15 µg/dL ou a presença de cortisol basal entre 15-34 µg/dL, com um incremento < 9 µg/dL após o teste de estímulo com ACTH.

Na vigência de sepse, instabilidade hemodinâmica e perpetuação da resposta inflamatória podem resultar de insuficiência adrenal. Clinicamente, a

insuficiência adrenal aguda pode ser indistinguível do choque séptico e hipovolêmico. Existem muitos sintomas associados à insuficiência adrenal. Na maioria das vezes, suspeita-se do diagnóstico quando estes pacientes apresentam uma hipotensão refratária à fluidoterapia e às drogas vasoativas. Recentemente, tem sido evidenciada associação entre insuficiência adrenal, refratariedade do choque às catecolaminas e mortalidade, sendo que pacientes com insuficiência adrenal podem se beneficiar da terapêutica com corticosteróides (PIZARRO, 2007).

Os corticosteróides em suas concentrações habituais no organismo exercem numerosos efeitos fisiológicos. Os efeitos farmacológicos dos corticoides se verificam com doses superiores à quantidade produzida endogenamente. São, geralmente, extensão de seus efeitos fisiológicos. As principais indicações decorrem de sua ação anti-inflamatória e imunodepressora. As ações fisiológicas e farmacológicas ocorrem pela ativação dos mesmos receptores (MACEDO, 2010). Historicamente, para o tratamento de infecções graves, os corticoides eram utilizados em doses farmacológicas devido a sua propriedade anti-inflamatória, porém para o tratamento do choque séptico têm sido aplicados em doses fisiológicas para a reposição e reversão da insuficiência adrenal, além de seus efeitos sobre o aparelho cardiovascular.

A ação importante dos corticosteróides sobre o sistema cardiovascular consiste em intensificar a reatividade vascular a outras substâncias vasoativas. Os glicocorticoides aumentam a expressão dos receptores adrenérgicos na parede vascular, responsáveis pelas ações inotrópicas positivas das catecolaminas. Importante também é a inibição da síntese de prostaglandinas, com efeitos vasodilatadores (SCHIMMER, 2010).

Segundo Polito, Aboab e Annane (2006), múltiplos mecanismos estão envolvidos na resposta vascular mediada por corticosteróides. Agem nas células do endotélio vascular e inibem a ação de vasodilatadores endoteliais como NO e PGI<sub>2</sub>. Nas células vasculares de músculo liso, agem aumentando a mobilização e a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio. Regulam a resposta à noradrenalina e angiotensina II. Segundo Oppert (2005), as mudanças vasculares induzidas pelos corticosteróides ocorrem em poucos minutos e pode ser possível que esses efeitos muito rápidos na

hemodinâmica não sejam dependentes de interação genômica, enquanto os efeitos subsequentes são parcialmente ligados à inibição da via do óxido nítrico.

Já um outro estudo confirmou a habilidade dos corticosteróides em reverter a insensibilidade dos vasos dentro de uma hora sem relacionar com o sistema renina-angiotensina ou com a via do óxido nítrico (BELLISSANT, 2000).

Os efeitos dos corticosteróides sobre o sistema cardiovascular resultam também de alterações induzidas pelos mineralocorticoides na excreção renal de sódio, conseqüentemente levando a hipertensão (SCHIMMER, 2010).

Os glicocorticoides influenciam a resposta inflamatória ao promover a inibição da síntese da fosfolipase A2, que bloqueia a cascata do ácido aracdônico que leva à produção de certas prostaglandinas, leucotrienos, prostaciclina, tromboxano e fator ativador das plaquetas (PAF). Por fim, os glicocorticoides reduzem a expressão da ciclo-oxigenase II, com conseqüente diminuição da quantidade de enzima disponível para a formação de prostaglandinas. Essa inibição explica grande parte da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides (PORTO, 2011).

Existem múltiplos mecanismos envolvidos na supressão da inflamação pelos glicocorticoides, além de levar a uma profunda inibição do sistema imune em múltiplos locais. Os fatores que são inibidos incluem componentes da rede de citocinas, incluindo o interferon  $\gamma$  (INF  $\gamma$ ), o fator de estimulação de colônias de granulócitos/monócitos (GM-CSF), as interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12) e o TNF- $\alpha$ . Portanto, agem evitando a migração de células inflamatórias da circulação para os tecidos, bloqueando a síntese de várias quimiocinas. Ocorrem efeitos profundos sobre a concentração, a distribuição e a função dos leucócitos periféricos podendo haver leucocitose. A concentração de neutrófilos aumenta, enquanto ocorre redução do número de linfócitos (células T e B), monócitos, eosinófilos e basófilos na circulação (MACEDO, 2010).

Os glicocorticoides, considerados como imunossuppressores, deprimem mais a imunidade celular que a imunidade humoral. Os mecanismos subjacentes a essa alteração não estão bem estabelecidos, mas parecem envolver a inibição das células T auxiliares (Th-1) e a ativação das células Th-

2 (SCHIMMER, 2010).

## **USO DE CORTICOIDES NA SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO – VISÃO GERAL**

O uso de corticoides em altas doses por curto prazo foi por anos admitido em pacientes com sepse grave e choque séptico, devido a efeitos benéficos observados por um estudo de 1976 (SCHUMER, 1976). Entretanto, outros estudos subsequentes não confirmaram estes achados, sugerindo um aumento nas taxas de superinfecção e mortalidade (SPRUNG, 2008).

Posteriormente, foi publicado um estudo investigando os efeitos de doses de corticoides (hidrocortisona) de estresse em pacientes com choque séptico submetidos à terapia vasopressora. Nele foi observado que os pacientes tratados apresentaram redução do tempo de uso de vasopressores e reversão do choque; entretanto, não houve alteração significativa na mortalidade entre o grupo tratado e o grupo placebo (BRIEGEL, 1999).

Desde então houve crescente interesse em relacionar a presença de insuficiência adrenal em pacientes agudamente enfermos. O uso de terapia com corticoides para o tratamento dessa condição incentivou novos estudos. Seguindo as tendências da nova estratégia terapêutica baseada em pequenas doses de corticoides por um longo prazo, um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, foi publicado na França em 2002. Compreendendo um total de 300 pacientes, sendo que destes 151 pertenciam ao grupo tratado e 149 ao grupo placebo. Todos os pacientes incluídos foram submetidos ao teste de estimulação do ACTH, sendo colhidas amostras antes da infusão da corticotrofina, e com 30 e 60 minutos após a infusão. Os pacientes que apresentaram uma variação de cortisol  $\leq 9$   $\mu\text{g/dl}$ , foram classificados como não-respondedores. Ao final do tratamento as taxas de mortalidade de todos os pacientes envolvidos no estudo foram de 61% para os do grupo placebo e 55% para o grupo tratado com corticoides ( $p=0,09$ ), ou seja, não houve diferença estatística entre os grupos, mas quando foram avaliados os subgrupos, o grupo dos não-respondedores ao teste da corticotrofina (pacientes com insuficiência adrenal relativa) apresentou benefício, estatisticamente comprovado, na redução da mortalidade em 28 dias, da

mortalidade na UTI e da mortalidade intra-hospitalar. Além disso, o subgrupo de pacientes não-respondedores tratados apresentou tempo para a retirada do vasopressor menor que o grupo placebo ( $P=0,001$ ) e os eventos adversos foram semelhantes para ambos os grupos (ANNANE, 2002).

Uma metanálise envolvendo 16 estudos colaborou para salientar os achados de efeitos benéficos do uso de corticoides. Nessa metanálise foram avaliados os riscos relativos dos estudos em questão. Esse estudo acrescentou que houve redução da mortalidade em 28 dias, nas UTI's e intra-hospitalar em pacientes tratados com pequenas doses de corticoides por longos períodos e que com esse esquema terapêutico não houve aumento significativo de eventos adversos nos pacientes tratados (ANNANE, 2004).

Outros tipos de corticoides também foram utilizados, tal como a dexametasona, na dose de 0,2 mg/Kg intravenosa, a cada 36 horas, perfazendo um total de três doses. Com esse esquema terapêutico foi observada uma taxa de mortalidade de 67% em sete dias no grupo placebo e de 21% no grupo tratado. A duração da terapia vasopressora foi reduzida de 91,1 horas no grupo placebo para 71,9 horas, no grupo tratado ( $P=0,042$ ). Pode-se observar ainda uma melhora no quociente entre a pressão parcial de  $O_2$  e a fração inspirada de  $O_2$  ( $PaO_2/FiO_2$ ) no primeiro dia de administração da droga, porém este efeito não permaneceu nos demais dias (CICARELLI, 2007).

Um grande marco na história da corticoterapia nos pacientes sépticos foi o estudo CORTICUS. Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado em que foram analisados, de um lado, 251 pacientes que receberam 50 mg de hidrocortisona de 6/6 horas por 5 dias, diminuindo para 50 mg de 12/12 horas dos dias 6 a 8, e para 50 mg/dia dos dias 9 a 11 e depois interrompida a droga e, de outro lado, outros 248 pacientes do grupo controle. O teste de estimulação do ACTH foi realizado rotineiramente nestes pacientes.

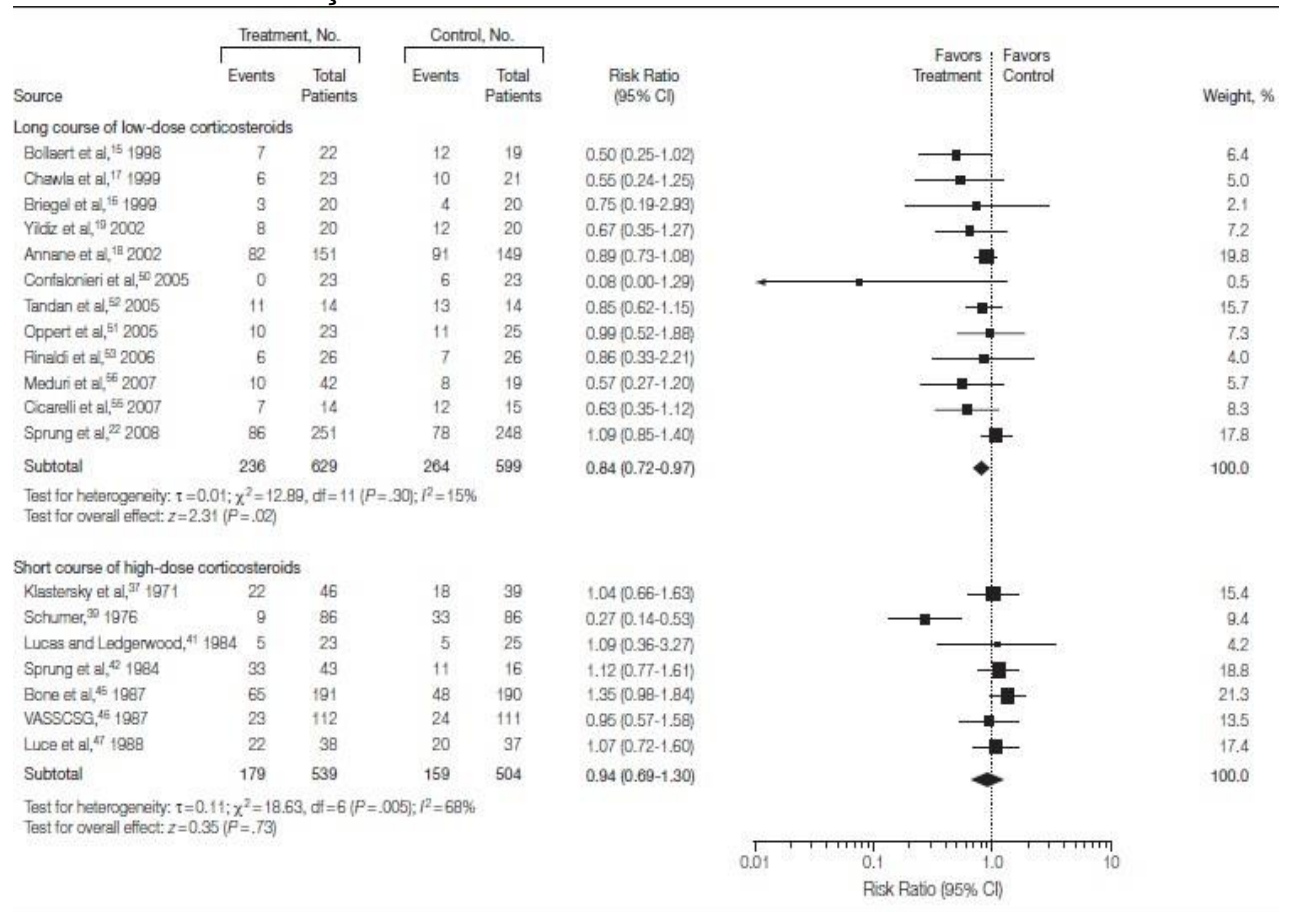
Averiguando-se que 233 (46,7%) pacientes não responderam ao teste e 254 (50,9%) foram respondedores. Após o término do estudo, verificou-se que apesar da reversão mais rápida do choque nos indivíduos tratados (3,3 dias) que nos não tratados (5,8 dias), não houve diferença estatística quanto à mortalidade entre esses grupos. Além disso, os indivíduos tratados apresentaram taxas maiores de infecções (odds ratio=1,37), inclusive de novos episódios de choque séptico, como também apresentaram risco aumentado de hiperglicemia e hipernatremia em relação ao controle (SPRUNG, 2008).

Em comparação com o estudo de Annane et al. (2002), o estudo CORTICUS apresentou uma taxa de mortalidade em 28 dias de 32%, enquanto no primeiro foi de 61%. Os pacientes daquele apresentaram maiores escores de gravidade que os deste. A janela de arrolamento dos pacientes em Annane et al. (2002) foi de 8 horas, já no estudo CORTICUS foi de 72 horas. Outra diferença foi a não-utilização de fludrocortisona neste último.

Em 2009 uma revisão sistemática de literatura apresentou dados novamente relevantes para o tratamento com corticoides, foram analisados ao todo 20 estudos randomizados e quase randomizados, perfazendo um total de 2138 pacientes analisados. Dentre estes estudos, têm-se tanto esquemas terapêuticos de altas doses por curto prazo, quanto com doses menores por longo prazo. Quando todos os esquemas terapêuticos são avaliados em conjunto, observa-se que não há relevância estatística em relação às taxas de mortalidade em 28 dias, de mortalidade nas UTI's e intra-hospitalar, embora os valores de P sejam bem próximos de 0,05. Entretanto, ao se fazer uma análise dos subgrupos de acordo com o esquema terapêutico adotado, temos que, nos estudos em que se utilizam doses de hidrocortisona inferiores a 300 mg ou equivalentes e por tempo maior que cinco dias, encontra-se uma significativa redução na mortalidade em 28 dias e intra-hospitalar (P=0,02) (Figura 2). Outro achado foi de que não houve evidência de aumento do risco de sangramento gastrointestinal, infecções ou fraqueza muscular; no entanto, encontrou-se um risco aumentado de hiperglicemia e hipernatremia (ANNANE, 2009).



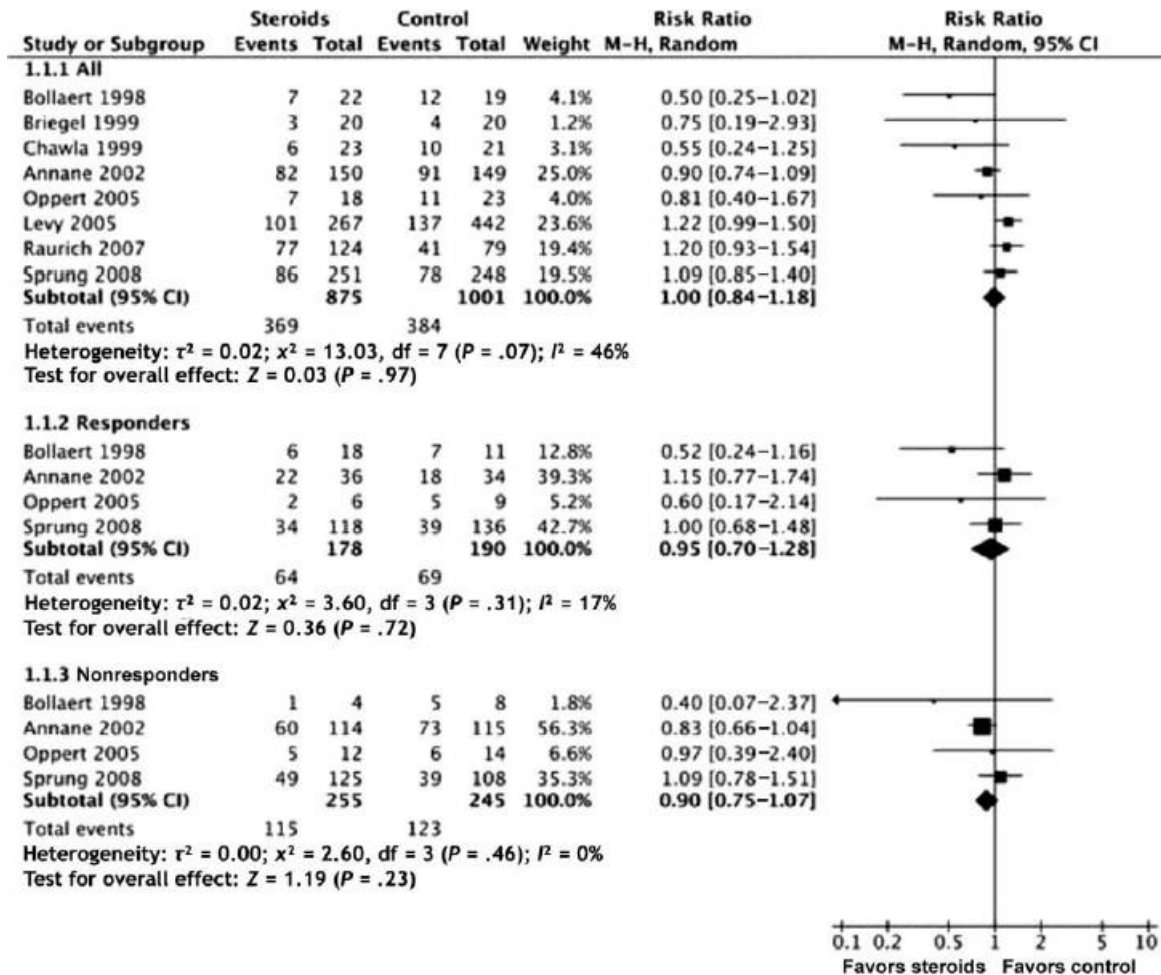
FIGURA 2  
MORTALIDADE EM 28 DIAS POR SUBGRUPOS, COM BASE NA DOSE E DURAÇÃO DE TERAPIA COM CORTICÓIDES.



Fonte: ANNANE, D. et al. **Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review.** v.301, n.22, p.2362-2375. 2009.

No mesmo ano, outra metanálise apresentou resultados conflitantes com os apresentados por Annane et al. (2009). Nesta foram avaliados 8 estudos, sendo 6 destes randomizados, envolvendo um total de 1876 pacientes selecionados. Estes pacientes também foram separados em subgrupos de respondedores e não-respondedores ao teste de estimulação do ACTH. Os resultados encontrados nesse estudo foram os seguintes: 42,2% dos pacientes tratados com corticóide evoluíram para óbito, enquanto que 38,4% dos pacientes do grupo controle tiveram a mesma evolução (RR=1,00; IC<sub>95%</sub>: 0,8 - 1,18) (Figura 3). Outro resultado observado foi que no sétimo dia a incidência de reversão do choque no grupo tratado foi de 64,9% versus 47,5% do grupo controle (RR=1,41; IC<sub>95%</sub>: 1,22 - 1,64). A incidência de infecções não foi estatisticamente significativa entre os grupos avaliados (SLIGL, 2009).

FIGURA 3  
MORTALIDADE EM 28 DIAS POR SUBGRUPOS DE PACIENTES QUE RESPONDERAM E QUE NÃO RESPONDERAM AO TESTE DE ESTIMULAÇÃO DOACTH.



Fonte: SLIGL, W.I. et al. **Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: asystematic review and meta-analysis.** CID. v.49, p.93-101. 2009.

Em 2011, vendo as constantes contradições em relação ao uso de corticoides, foi divulgada uma revisão que tinha como objetivo esclarecer o uso racional dos corticoides baseado em evidências. Ele preconiza que os pacientes que apresentariam potenciais benefícios da corticoterapia são aqueles que requerem o uso de doses de norepinefrina  $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$  e que o tempo entre o início do choque e a administração da primeira dose de corticóide não deve ser superior a 24 horas. A terapia indicada é de 200 mg/dia por via endovenosa de hidrocortisona associada a 50  $\mu\text{g}/\text{dia}$  por sonda nasoentérica de fludrocortisona, retirada gradualmente por 3 a 6 dias após os

5 dias de tratamento (ANNANE, 2011). Analisou, ainda, um subgrupo do estudo CORTICUS, que preencheu os critérios de inclusão estabelecidos por Annane et al. (2002), em que a taxa de mortalidade em 28 dias no grupo tratado foi de 45% versus 56% em relação ao grupo controle, correspondendo a 11% de redução absoluta da mortalidade. Dessa forma, infere que o uso dos corticoides deveria beneficiar os pacientes com um risco elevado de mortalidade (ANNANE, 2011). Existem estudos a favor deste ponto de vista, como o de Minneci et al. (2009), no entanto, existe evidência que fala contra esta afirmação, pois em um pequeno estudo realizado por Confalonieri et al. (2005), em que foram avaliados 46 indivíduos, dos quais apenas três pacientes estavam fazendo uso de terapia vasopressora, foi observada redução significativa na mortalidade nos pacientes com choque séptico devido a pneumonia adquirida na comunidade.

A Surviving Sepsis Campaign admite que a corticoterapia intravenosa com hidrocortisona deve ser oferecida apenas a pacientes adultos com choque séptico hiporresponsivos a ressuscitação volêmica adequada e terapia vasopressora (DELLINGER, 2008). Entretanto, ainda assim existem dados lamentáveis como o achado de 14,2% de pacientes recebendo terapia, porém sem indicação (BEALE, 2010).

## **CONCLUSÃO**

Concluimos que os estudos são concordantes no que tange ao potencial de reversão do choque séptico com o uso de corticoides e que apesar de as diretrizes atuais recomendarem o uso de corticoides em pacientes com choque séptico com resposta pobre ao uso de vasopressores, existem ainda dúvidas quanto ao potencial dos corticoides no que tange à redução das taxas de mortalidade. Para que haja melhor esclarecimento do comportamento do uso dos corticoides em pacientes com choque séptico, faz-se necessária a elaboração de novos estudos multicêntricos, duplo-cegos, placebo-controlados.

**ABSTRACT**

Our aim was to verify if the use of steroids in patients with severe sepsis and septic shock has or not benefits in decreasing the mortality rates. We searched Scielo, Pubmed, and LILACS- BIREME databases as well as reference lists of most relevant meta-analyses and review articles. We used, too, books of pharmacology. The words used to search were: severe sepsis, septic shock, corticosteroids, adrenal insufficiency and mortality. The studies agreed on the fact that the corticosteroids could revert the septic shock, otherwise, they disagreed when are availed the mortality rates between the groups of patients treated related to placebo group. We conclude that although the guidelines recommend the use of corticosteroids in patients with septic shock unresponsive to vasopressors, exist doubts about the potential of corticosteroids related to reduction of mortality rates.

Key words: Severe sepsis. Septic shock. Corticosteroids. Adrenal insufficiency. Mortality.

## REFERÊNCIAS

- 1) AGUIAR, E. **História natural da sepse**. Brasília Med. v.47, n.1, p.69-76. 2010. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=545700&indexSearch=ID>> Acessado em: 16 ago, 2012.
- 2) ANNANE, D. **Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians**. Annals of Intensive Care. v.1, n.1, p.1-7. 2011. Disponível em: <<http://www.annalsofintensivecare.com/content/pdf/2110-5820-1-7.pdf>> Acessado em: 04 ago, 2012.
- 3) ANNANE, D. et al. **A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin**. JAMA. v.283, n.8, p.1038-1045. 2000. Disponível em: <<http://www.jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192412>>. Acessado em: 04 ago, 2012
- 4) ANNANE, D. et al. **Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis**. BJM. v.329, p.1-9. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC515196/pdf/bmj32900480.pdf>> Acessado em: 11 ago, 2012.
- 5) ANNANE, D. et al. **Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review**. JAMA. v.301, n.22, p.2362-2375. 2009. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184029>> Acessado em: 03 ago, 2012.
- 6) ANNANE, D. et al. **Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock**. JAMA, v.288, n.7, p.862-871. 2002. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=195197>> Acessado em: 04 ago, 2012.
- 7) BAELE, R. et al. **Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry**. Critical Care. v.14, p. 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc9044.pdf>> Acessado em: 11 ago, 2012.

- 8) BELLISSANT, E.; ANNANE, D. **Effect of hydrocortisone on phenylephrine - mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock.** Clin Pharmacol Ther, v.68, p.293-303. 2000. Disponível em:  
<<http://www.nature.com/clpt/journal/v68/n3/abs/clpt2000108a.html>>  
Acessado em: 10 ago, 2012.
- 9) BRIEGEL, J. et al. **Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study.** Crit Care Med. v.27, n.4, p.723-732. 1999. Disponível em:  
<[http://www.mcgill.ca/files/emergency/Briegel\\_stress\\_steroids.pdf](http://www.mcgill.ca/files/emergency/Briegel_stress_steroids.pdf)>  
Acessado em: 10ago, 2012.
- 10) CICALONE, D.D.; VIEIRA, J.E.; BENSEÑOR, F.E.M. **Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial.** Sao Paulo Med J. v.125, n.4, p.237-241. 2007. Disponível em:  
<<http://www.scielo.br/pdf/spmj/v125n4/v125n4a09.pdf>> Acessado em: 04 ago, 2012.
- 11) CONFALONIERI, M. et al. **Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study.** Am J Respir Crit Care Med. v.171, p.242-248. 2005. Disponível em:  
<<http://ajrccm.atsjournals.org/content/171/3/242.full.pdf+html>>  
Acessado em: 14 ago, 2012.
- 12) COOPER, M.S.; STEWART, P.M. **Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients.** N Engl J Med. v.348, n.8, p.727-734. 2003. Disponível em:  
<[http://www.hapmd.com/home/hapmdcom/public\\_html/wp-content/uploads/2009/03/interna/jueves-terapeutica/20100417\\_crisis\\_suprarrenal\\_2.pdf](http://www.hapmd.com/home/hapmdcom/public_html/wp-content/uploads/2009/03/interna/jueves-terapeutica/20100417_crisis_suprarrenal_2.pdf)> Acessado em: 04 ago, 2012.
- 13) DELLINGER, R.P. et al. **Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.** Crit Care Med. v.32, n.3, p.858-873. 2004. Disponível em:  
<<http://www.policlinico.mo.it/formazione/sepsi/corso%20avanzato/linee%20guida%20ssc.pdf>> Acessado em: 16 ago, 2012.
- 14) DELLINGER, R.P. et al. **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock.**

- Intensive Care Med. v.34, n.1, p.17-60. 2008. Disponível em:  
<<http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/Final%2008%20SSC%20Guidelines.pdf>> Acessado em: 01 jul, 2012.
- 15) HOTCHKISS, R.S.; KARL, I.E. **The pathophysiology and treatment of sepsis.** NEngl J Med. v.348, n.2, p.138-150. 2003. Disponível em:  
<<http://utenti.unife.it/giampaolo.garani/Shock/NEJM%20--%20The%20Pathophysiology%20and%20Treatment%20of%20Sepsis.pdf>> Acessado em: 04 ago, 2012.
- 16) KOENIG, A. et al. **Estimativa do impacto econômico da implantação de um protocolo hospitalar para detecção e tratamento precoce de sepse grave em hospitais públicos e privados do sul do Brasil.** Rev. Bras. Ter. Intensiva. v.22, n.3, p.213-219. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v22n3/01.pdf>> Acessado em: 10 ago, 2012.
- 17) KOURY, J.C.A.; LACERDA, H.R.; NETO, A.J.B. **Características da população com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital terciário e privado da cidade de Recife.** Rev Bras Ter Intensiva. v.18, n.1, p.52-58. 2006. Disponível em:  
<<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n1/a10v18n1.pdf>> Acessado em: 16 ago, 2012.
- 18) MACEDO, J.M.S.; OLIVEIRA, I.R. **Corticosteróides.** In: SILVA, P. **Farmacologia.** 8ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p.822-837.
- 19) MARIK, P.E.; ZALOGA, G.P. **Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem.** Chest Journal. v.122, n.5, p.1784-1796. 2002. Disponível em:  
<<http://www.journalpublications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1081037>>Acessado em: 12 ago, 2012.
- 20) MATOS, G. F. J.; VICTORINO, J. A. **Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico.** In: **Consenso brasileiro de sepse.** Rev Bras Terapia Intensiva, v.16, n.2, p.102-104. 2004. Disponível em:  
<<http://www.amib.org.br/fileadmin/ConsensoSepse.pdf>> Acessado em: 25 abr. 2012.

- 21) MINNECI, P.C. et al. **The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis.** Clin Microbiol Infect. v.15, p.308-318. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3383780/pdf/nihms-384515.pdf>> Acessado em: 14 ago, 2012.
- 22) OPPERT, M. et al. **Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine on early hyperdynamic septic shock.** Crit Care Med, v.33, p.2457-2464. 2005. Disponível em: <[http://www.ccmpitt.com/ebm/sepsis/low%20dose%20hydrocortisone%20improves%20shock%20reversal%20and%20reduces%20cytokine%20levels%20in%20early%20h yperdynamic%20septic%20shock.pdf](http://www.ccmpitt.com/ebm/sepsis/low%20dose%20hydrocortisone%20improves%20shock%20reversal%20and%20reduces%20cytokine%20levels%20in%20early%20h%20yperdynamic%20septic%20shock.pdf)> Acessado em: 10 ago, 2012.
- 23) PARRILLO, J.E. **Pathogenetic mechanism of septic shock.** N Engl J Med. v.348,n.20, p.1471-1477. 1993. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199305203282008>> Acessado em: 04ago, 2012.
- 24) PIZARRO, C.F.; TROSTER, E.J. **Função adrenal na sepse e choque séptico.** J.Pediatra. (Rio J.), Porto Alegre, v.83, n.5 (Suppl), p.S155-S162. Nov. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572007000700006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000700006&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em: 01 jul, 2012.
- 25) POLITO, A.; ABOAB, J.; ANNANE, D. **Adrenal insufficiency in sepsis.** Rev Bras Ter Intensiva, v.18, n.1, p.86-94. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n1/a14v18n1.pdf>> Acessado em: 01, Jul, 2012.
- 26) PORTO, A.C.P.M.M. et al. **Corticoterapia no choque séptico e sepse grave.** Rev Bras Clin Med, São Paulo, v.9, n.1, p.50-53, jan-fev. 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n1/a1724.pdf>> Acessado em: 01 jul, 2012.
- 27) REGUEIRA, T. et al. **Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis.** Med Intensiva. v.39, n.7, p.424-432. 2011. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/es/revistas/medicina-intensiva-64/fisiopatologia->



insuficiencia-renal-aguda-durante-sepsis-90026716-revision-2011>  
Acessado em: 12 ago, 2012.

- 28) RIVERS, E. et al. **Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** N Engl J Med. v.345, n.19, p.1368-1377. 2001. Disponível em:  
<<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa010307>> Acessado em: 16 ago, 2012.
- 29) ROMERO-BERMEJO, F.J. et al. **Sepsis-induced cardiomyopathy.** Current Cardiology Reviews. v.7, n.3, p.163-183. 2011. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263481/pdf/CCR-7-163.pdf>> Acessado em: 16 ago, 2012.
- 30) RUSSELL, J.A. **Management of Sepsis.** N Engl J Med. v.355, n.16, p.1699-1713. 2006. Disponível em:  
<[http://sfgh.medicine.ucsf.edu/education/resed/intern\\_half\\_day/pdf/sepsis\\_nejm\\_review.pdf](http://sfgh.medicine.ucsf.edu/education/resed/intern_half_day/pdf/sepsis_nejm_review.pdf)> Acessado em: 04 ago, 2012.
- 31) SALES, J.A.L. et al. **Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras.** Rev Bras Terapia Int. v.18, n.1, p.9-17. 2006. Disponível em:  
<<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n1/a03v18n1.pdf>> Acessado em: 01 jul, 2012.
- 32) SCHIMMER, B.P.; PARKER, K.L. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica.** 11ª.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2010. p.1433-1457.
- 33) SCHUMER, W. **Steroids in the treatment of clinical septic shock.** Ann Surg. v.184, n.3, p.333-341. 1976. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1344393/pdf/annsurg00271-0101.pdf>> Acessado em: 10 ago, 2012.
- 34) SILVA, E. et al. **Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study).** Critical Care. v.8, n.4, p.R251-R260. 2004. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC522852/pdf/cc2892.pdf>> Acessado em: 01 jul, 2012.

- 35) SILVA, E.; OTERO, J.B. Disfunção de múltiplos órgãos. In: **Consenso brasileiro de sepsis**. Rev. Bras. Ter. Intensiva. v.16, n.2, p.114-118. 2004. Disponível em:  
<<http://www.amib.org.br/fileadmin/ConsensoSepsis.pdf>> Acessado em: 25 abr, 2012.
- 36) SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. **Sepsis: atualidades e perspectivas**. Rev. Bras. Ter. Intensiva. v.23, n.2, p.207-216. 2011. Disponível em:  
<<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a14v23n2.pdf>> Acessado em: 16 ago, 2012.
- 37) SLIGL, W.I. et al. **Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis**. CID. v.49, p.93-101. 2009. Disponível em:  
<<http://xa.yimg.com/kq/groups/16063327/1221325494/name/CEmetaanaliseCID2009.pdf>> Acessado em: 14 ago, 2012.
- 38) SPRUNG, C.L. et al. **Hydrocortisone therapy for patients with septic shock**. N Engl J Med. v.358, n.2, p.111-124. 2008. Disponível em:  
<<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa071366>> Acessado em: 10 ago, 2012.
- 39) ZANON, F. et al. **Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade**. Rev. Bras. Ter. Intensiva. v.20, n.2, p.128-134. 2008. Disponível em:  
<<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v20n2/03.pdf>> Acessado em: 10 ago, 2012.