

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM  
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**INSUFICIÊNCIA ADRENAL NA SEPSE EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Márcia Taschetto Motta**

**Santa Maria, RS – Brasil.**

**2014**

# **INSUFICIÊNCIA ADRENAL NA SEPSE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**

**Márcia Taschetto Motta**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra Angela Regina Maciel Weinmann**  
**Co-Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra Tânia Denise Resener**

**Santa Maria, RS, Brasil.**

**2014**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Taschetto Motta, Márcia  
Insuficiência Adrenal na Sepse em Pacientes  
Pediátricos / Márcia Taschetto Motta.-2014.  
45 f.; 30cm

Orientadora: Angela Regina Maciel Weinmann  
Coorientadora: Tânia Denise Resener  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2014

1. Insuficiência Adrenal 2. Teste de estimulação com  
ACTH (cortrosina) 3. Doença crítica 4. Sepse 5. Pediatria  
I. Maciel Weinmann, Angela Regina II. Resener, Tânia  
Denise III. Título.

---

© 2014

Todos os direitos autorais reservados a Márcia Taschetto Motta. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: marciatmotta@hotmail.com

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM  
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**INSUFICIÊNCIA ADRENAL NA SEPSE EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS**

elaborada por  
**Márcia Taschetto Motta**

como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

**Angela Regina Maciel Weinmann, Dra.**  
(Presidente/Orientadora)

**Tânia Denise Resener, Dra.**  
(Co-orientadora)

**Léris Salete Bonfanti Haeffner, Dra.(UFSM)**

**Marli Matiko Anraku de Campos, Dra. (UFSM)**

Santa Maria, 17 de janeiro de 2014.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma tornaram possível a concretização deste desafio.

Aos pacientes envolvidos no estudo e seus responsáveis, agradeço pela disponibilidade e espero que este trabalho possa trazer melhorias na atenção médica que a sepse demanda.

A toda Equipe da UTI Pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria, pela colaboração, companheirismo e dedicação. Agradeço aos conhecimentos diariamente adquiridos e ao apoio na coleta dos dados.

A Dra Angela Regina Maciel Weinmann, orientadora do projeto, por seu apoio, sua paciência e amizade. Minha sincera gratidão pela disponibilidade principalmente nas etapas mais difíceis.

A Dra Tânia Denise Resener, por ter incentivado a realização do mestrado juntamente com a Residência Médica em Medicina Intensiva Pediátrica, e ter acreditado desde o início na realização desta tarefa. Agradeço por ter servido de modelo em minha jornada.

Às queridas colegas residentes Carla Argemi e Marilian Benetti, pela disposição, companheirismo, carinho e apoio incondicional, desde o período de atividades teóricas, até o momento da realização do projeto.

A minha família, por permitir que eu pudesse abrir mão de várias obrigações para dedicar-me completamente ao projeto, em especial minha mãe, Sandra, pelo amor incondicional. A meu esposo, Ivan, pelo apoio nos momentos de aflição e por ter me ensinado o sentido de “perseverar”.

Finalmente, a todos os professores envolvidos na implantação Mestrado Profissional minha admiração pela coragem na realização desse projeto.

“O conhecimento é um tesouro, mas a prática é a chave para alcançá-lo.”

Thomas Fuller

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Santa Maria

### **INSUFICIÊNCIA ADRENAL NA SEPSE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**

AUTORA: Márcia Taschetto Motta  
ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup> Dra Angela Regina Maciel Weinmann  
CO-ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup> Dra Tânia Denise Resener  
DATA E LOCAL DA DEFESA: Santa Maria, 2014

A insuficiência adrenal é comum em pacientes pediátricos com choque séptico, porém permanece subdiagnosticada nas fases mais precoces da sepse. Reconhecer precocemente os fatores de progressão para o choque séptico é de fundamental importância, uma vez que, o não controle dos mesmos favorece a lesão de órgãos nobres, aumentando, dessa forma, o risco de morte. Este estudo teve por objetivo verificar a ocorrência de insuficiência adrenal e descrever a evolução clínica e os achados laboratoriais iniciais em crianças internadas por sepse. Estudo descritivo, tipo série de casos, que incluiu crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria, no período de março/2013 a outubro/2013. Foram estudados pacientes com diagnóstico de sepse. A insuficiência adrenal foi diagnosticada através da realização do teste de estimulação com ACTH (teste da cortrosina). O nível de cortisol foi dosado imediatamente antes (basal) e uma hora após a administração venosa de 250 µg do análogo sintético do ACTH. Um incremento menor ou igual a 9 µ/dL no cortisol sérico definiu insuficiência adrenal. Foram estudadas 5 crianças, sendo 80% do sexo masculino, com idade média de 7,3 anos ( $\pm 4,2$ ). Os achados laboratoriais iniciais confirmavam presença de sepse. Insuficiência adrenal foi diagnosticada em 2 dos 5 pacientes, representando 40%. Apenas um paciente (20%) necessitou de suporte ventilatório. Não houve evolução para choque séptico em nenhum dos pacientes estudados. Todos os pacientes receberam alta hospitalar. Concluiu-se a insuficiência adrenal pode estar presente, em pacientes pediátricos com diagnóstico de sepse, nas suas fases mais precoces.

**Palavras-chave:** Insuficiência adrenal. Teste de estimulação com ACTH (teste da cortrosina). Doença crítica. Sepse. Choque séptico. Criança. Pediatria.

## **ABSTRACT**

Master's degree dissertation  
Professional Master Course in Health Sciences  
Federal University of Santa Maria

### **ADRENAL INSUFFICIENCY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SEPSIS**

AUTHOR: MÁRCIA TASCETTO MOTTA

MASTER'S SUPERVISOR: ANGELA REGINA MACIEL WEINMANN

MASTER'S CO- SUPERVISOR: TÂNIA DENISE RESENER

Santa Maria, January, 2014.

Adrenal insufficiency is common in pediatric patients with septic shock, but remains underdiagnosed in the early stages of sepsis. The early recognition of the factors representing risk for septic shock is crucial, since no control of them can increase the risk of death. This study aimed to verify the occurrence of adrenal insufficiency and describe the clinical and initial laboratory findings in children hospitalized for sepsis. This was a descriptive study, which included children admitted to the Pediatric Intensive Care Unit of the University Hospital of Santa Maria, in the period from March to October, 2013. We studied five patients with sepsis. For adrenal insufficiency diagnoses we performed the ACTH stimulation test. A positive test was considered when an increment on the cortisol level equal or less 9 µg/dL occurred. Five children were analyzed, 80 % were male with a mean age of 7.3 years ( $\pm 4.2$ ). The initial laboratorial findings confirmed the presence of sepsis. Adrenal insufficiency was diagnosed in 2 of 5 patients studied, representing 40 %. Only one patient (20%) required mechanical ventilation. There was no progression to septic shock in any of the patients studied. All patients were discharged from hospital. We concluded that adrenal insufficiency may be present in pediatric patients with sepsis, in its earliest stages.

**keywords:** Adrenal insufficiency. Adrenocorticotropic hormone. Sepsis. Septic shock. Children. Critical illness.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais das crianças avaliadas.....	26
Tabela 2 – Média e desvio-padrão, valor mínimo e máximo dos exames laboratoriais no momento do diagnóstico de sepse (internação), nas crianças avaliadas.....	28
Tabela 3 – Distribuição dos resultados das culturas nas crianças avaliadas.....	29
Tabela 4 – Germes identificados nos exames culturais nas crianças avaliadas.....	29
Tabela 5 – Resultado do teste de estímulo com ACTH e ocorrência de IA nas crianças avaliadas.....	30
Tabela 6 – Alterações laboratoriais observadas nas crianças com sepse, segundo a presença ou não de IA.....	31
Tabela 7 – Evolução durante a internação nas crianças avaliadas.....	31

## LISTA DE SIGLAS

ACTH	– Hormônio corticotrófico, corticotrofina, cortrosina
BE	– Base Excess
C	– Celsius
Cels/mm <sup>3</sup>	– Células por milímetro cúbico
CIRCI	– Critical illness related corticosteroid insufficiency
G	– grama
g/dl	– grama por decilitro
HCO <sub>3</sub>	– Bicarbonato
HHA	– Hipotálamo-hipófise-adrenal
HUSM	– Hospital Universitário de Santa Maria
IA	– Insuficiência Adrenal
ICRDC	– Insuficiência de corticoesteróides relacionada a doença crítica
LAC	– Laboratório de Análises Clínicas
Mcg	– micrograma
mcg/dl	– micrograma por decilitro
mcg/l	– micrograma por litro
ml	– mililitro
ml/kg	– mililitro por quilograma
ml/kg/h	– mililitro por quilograma por hora
mmHg	– milímetros de mercúrio
mmol	– milimol
mmol/l	–milimol por litro
PaCO <sub>2</sub>	– Pressão arterial de gás carbônico
PCO <sub>2</sub>	– Pressão de gás carbônico
PCR	– Proteína C reativa
PO <sub>2</sub>	– Pressão de oxigênio
SDMO	– Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos
SIRS	– Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
SNC	– Sistema nervoso central
TCLE	– Termo de consentimento livre e esclarecido

TGO	– Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	– Transaminase glutâmico pirúvica
TP	– Tempo de protrombina
TTI	– Teste de tolerância insulínica
TTP	– Tempo de tromboplastina ativado
UTI	– Unidade de Terapia Intensiva
VM	– Ventilação mecânica

## LISTA DE APÊNDICES

<b>Apêndice A</b> – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	40
<b>Apêndice B</b> – Termo de confidencialidade .....	42
<b>Apêndice C</b> – Instrumento de coleta de dados .....	43

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Sepsis .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Eixo hipotálamo-hipófise adrenal, secreção de cortisol e insuficiência adrenal .....</b>	<b>19</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Tipo de estudo, local e período de coleta dos dados .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2 População de estudo, critérios de inclusão e exclusão .....</b>	<b>22</b>
<b>3.3 Coleta de dados .....</b>	<b>23</b>
3.3.1 Teste de estímulo com ACTH e determinação do cortisol:.....	24
<b>3.4 Análise estatística.....</b>	<b>24</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES BIOÉTIICAS .....</b>	<b>25</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A sepse é importante e frequente causa de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), sendo responsável por longos períodos de hospitalização, significativa causa de morbidade e potencial de mortalidade. (KUTKO et al., 2003). Consiste em um quadro de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), frente à presença de um microorganismo ou seus produtos e, de acordo com a progressão do quadro clínico, pode ser classificada em sepse, sepse grave, choque séptico ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. (PIVA E GARCIA, 2006).

O reconhecimento precoce dos fatores de progressão para o choque séptico é de fundamental importância, uma vez que, o não controle dos mesmos favorece a lesão de órgãos nobres, aumentando, dessa forma, o risco de morte. Logo, frente a uma criança com quadro clínico e laboratorial sugestivo de sepse, a prevenção de complicações, pode ser responsável por resultados mais satisfatórios. (PIVA E GARCIA, 2006; DELLINGER et al., 2012; ANNANE et al., 2005).

A terapêutica da sepse consiste em uma série de abordagens como o uso de antimicrobiano(s) que tenha(m) penetração no tecido de suposta origem da infecção; a oferta de um suporte nutricional adequado; a correção dos distúrbios metabólicos que se fizerem presentes; a manutenção da homeostase hemodinâmica, através da fluidoterapia (cristalóides, colóides, hemocomponentes e hemoderivados), dos vasopressores, agentes inotrópicos e corticosteróides (em caso de um quadro de choque refratário) (PIVA E GARCIA, 2006; DELLINGER et al., 2012; ANNANE et al., 2005). Esta abordagem tem por finalidade manter, melhorar ou corrigir a homeostase a nível celular, metabólico e/ou endócrino e, se adotada nas primeiras 6 horas das manifestações clínicas iniciais, confere um melhor prognóstico frente ao quadro. (DELLINGER et al., 2012).

É bem descrito na literatura que, nas situações de estresse, tais como sepse grave e choque séptico, ocorre uma estimulação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HHA), havendo aumento da secreção de cortisol e perda do ritmo circadiano. A ativação do neuro-eixo (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) é componente essencial para adaptação do paciente à situação de estresse e contribui na manutenção da homeostase. (PIZARRO et al., 2007). No entanto, alguns pacientes, apresentam

uma resposta adrenal inadequada, isto é, a ativação do eixo pode não ser suficiente, caracterizando assim, o quadro de Insuficiência Adrenal (IA).

A IA, que clinicamente é suspeitada pela ocorrência de hipotensão refratária à fluidoterapia e às drogas vasoativas, tem sido observada em 30 a 70% dos casos de choque séptico, dependendo do critério utilizado para seu diagnóstico. (PIZARRO et al., 2007; CASARTELLI et al., 2007; LINCK JUNIOR et al., 2011). Embora o padrão-ouro para o diagnóstico da IA seja o teste de tolerância à insulina (TTI), o mesmo torna-se inviável nas situações onde o estresse está presente, como na sepse, devido ao risco de hipoglicemia. Assim, acredita-se que o método mais confiável para definir a IA seja a variação entre o cortisol basal e o cortisol após o teste de estímulo com o ACTH (PIZARRO et al., 2007). Nas crianças consideradas como “não responsivas ao estímulo”, ou seja, com IA, observa-se menor resposta às drogas vasoativas e maior risco de óbito. (ANNANE et al., 2002; PIZARRO et al., 2005). Por esta razão, diagnosticar precocemente a IA e intervir sobre a mesma pode ser importante na redução da morbi-mortalidade associada à sepse. Estudos têm mostrado que o uso precoce do corticosteroíde, no início da IA, pode modificar o curso da doença, já que possibilitaria a regularização das variáveis hemodinâmicas descompensadas, evitando a progressão para a fase de choque séptico. (DELLINGER et al., 2012; ANNANE et al., 2005; ANNANE et al., 2002). No entanto, em pacientes pediátricos, ainda tem sido difícil confirmar a presença de IA nas fases mais precoces da sepse (PIZARRO, 2007; LINCK JUNIOR, 2011).

Não existe ainda, na literatura, consenso sobre a definição de IA nos pacientes criticamente doentes, ou sobre a dose ideal de ACTH, para a realização do teste de estímulo, capaz de avaliar a reserva da glândula adrenal. Usualmente utiliza-se a dose de 250 µg de ACTH sintético (considerada como “dose suprafisiológica”, ou “alta dose”) (PIZARRO et al., 2005; ANNANE et al., 2002), no entanto, outros estudos evidenciaram que há resposta semelhante com dose de apenas 1µg (“baixa dose”) (LINCK JUNIOR, 2011; MORAES, 2012). Já para a definição de IA, a maioria dos autores considera que um incremento igual ou menor a 9 µg/dL no valor do cortisol, após estímulo com ACTH, confirma o diagnóstico (ANNANE et al., 2002; PIZARRO et al., 2005).

Com base no exposto, o presente estudo teve por objetivo geral verificar a ocorrência de IA e descrever a evolução clínica e os achados laboratoriais iniciais em crianças com sepse, internadas em uma Unidade de Terapia Intensiva

Pediátrica. Os objetivos específicos foram: a) verificar o comportamento da resposta adrenal, através da dosagem do cortisol basal e sua variação após teste de estímulo com ACTH, em crianças com sepse; b) verificar as principais alterações laboratoriais e a evolução clínica (necessidade de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, tempo de internação e evolução para choque séptico ou óbito) nas crianças com ou sem IA.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Sepses

A sepsis é uma das principais causas de internação e óbito em Unidades de Terapia Intensiva. A incidência da sepsis tem aumentado na faixa etária pediátrica, em virtude do aumento da população de risco como recém-nascidos prematuros e a maior sobrevivência de pacientes com doenças graves (CARVALHO E TROTTA, 2003; GONIN, 2012).

Em países industrializados, a sepsis grave na faixa etária pediátrica representa uma grande causa de mortalidade hospitalar, com taxas de 2% para crianças anteriormente saudáveis e 8% para crianças cronicamente doentes (DELLINGER et al., 2012). Cerca de 30 a 58% das crianças com sepsis grave desenvolvem choque séptico, onde a taxa de mortalidade apresenta-se ainda mais elevada, em torno de 20 a 40% (KUTKO et al., 2003). A prevalência de pacientes admitidos com sepsis foi estimada em 30% em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Rio Grande do Sul, porém estudos sobre a prevalência de sepsis nas unidades brasileiras ainda são escassos (CARVALHO et al., 2005).

A sepsis é caracterizada como a presença de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, associada a infecção suspeita ou comprovada. A SIRS é uma cascata inflamatória iniciada pelo hospedeiro em resposta a uma infecção, quando seu sistema de defesa não reconhece a infecção de maneira adequada, nem a elimina. (GOLDSTEIN et al., 2005). O reconhecimento de seus sinais e sintomas é o primeiro desafio para o pediatra ou intensivista pediátrico, especialmente porque sua identificação, se não for suficientemente precoce, poderá resultar em choque, falência de múltiplos órgãos ou até mesmo na morte do paciente (CARVALHO E TROTTA, 2003).

O diagnóstico de sepsis é confirmado quando dois dos seguintes critérios são encontrados: temperatura axilar acima de 38,3<sup>o</sup> ou abaixo de 35,2<sup>o</sup> Celsius; frequência cardíaca acima do percentil 90 para a idade; frequência respiratória acima do percentil 90 para a idade e/ou hiperventilação (PaCO<sub>2</sub> menor que

32mmHg) e contagem leucocitária acima de 12.000 ou abaixo de 4.000 cels/mm<sup>3</sup>, ou mais de 10% de bastonetes (formas imaturas).

A sepse grave corresponde a uma fase mais avançada do processo infeccioso, quando se observa disfunção aguda em um ou mais órgãos. Nesta etapa, ao menos um dos seguintes critérios deve estar presente: diminuição do nível de consciência (na ausência de doença do Sistema Nervoso Central (SNC)); lactato sérico, em sangue arterial, acima de 1,6mmol/l, ou venoso acima de 2,2mmol/l e diurese inferior a 1ml/kg/h, por um período de 2 horas consecutivas.

A presença de hipotensão que não reverte com ressuscitação fluídica adequada e necessita de drogas vasoativas, caracteriza a fase de choque séptico, a qual precede a fase final, onde se observa falência sequencial ou simultânea de vários órgãos, que pode culminar na morte do paciente. Esta situação configura o que se chama de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) (PIVA E GARCIA, 2006; GOLDSTEIN et al., 2005).

Os achados laboratoriais da sepse frequentemente incluem evidências de anormalidades hematológicas como trombocitopenia, tempo de protrombina e parcial de tromboplastina prolongados, anemia, leucocitose com formas imaturas elevadas ou neutropenia. Distúrbios hidroeletrólíticos, incluindo hiperglicemia em resposta ao estresse ou hipoglicemia (caso as reservas de glicogênio estejam exauridas), como também hipocalcemia, hipoalbuminemia, acidose metabólica e nível sérico baixo de bicarbonato. Acidose láctica é presente quando houver metabolismo anaeróbio significativo. A função renal e hepática pode ser anormal caso o paciente desenvolva SDMO. A cultura de amostras de líquidos corporais auxilia na elucidação da etiologia infecciosa, embora sua incubação leve algum tempo e a positividade seja ainda baixa (BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B., 2009).

O tratamento da sepse consiste na administração de antimicrobianos e cuidados de suporte, visando manter a homeostase e impedir o progresso para formas mais graves. A escolha do antimicrobiano deve ser guiada pelos fatores de risco predisponentes e pela situação clínica. A administração precoce de antimicrobianos está associada a uma redução da mortalidade (BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B., 2009). O atraso no uso do antibiótico adequado, o controle inadequado da fonte de infecção e a falha ao remover dispositivos

infectados estão associados ao aumento da mortalidade de forma sinérgica (BARIE et al., 2004; MURPHY et al., 1995).

A nutrição enteral deve ser o modo preferencial de alimentação, sempre que houver aceitação ou tolerância por parte da criança. Na impossibilidade desta, está indicado o uso de nutrição parenteral. O controle glicêmico adequado é fundamental, e embora a hiperglicemia possa estar presente em função do estresse, as crianças correm o risco de desenvolver hipoglicemia quando dependem de líquidos intravenosos. Além disso, a presença de hiperglicemia, hipoglicemia e variabilidade da glicose estão associadas a um maior tempo de internação e maior taxa de mortalidade (DELLINGER et al., 2012).

As complicações relacionadas com a sepse podem exigir uma série de medidas a serem instituídas de forma precoce e agressiva, visando reduzir o risco de mortalidade. Na evidência de choque séptico, deve ser iniciada a ressuscitação volêmica com solução salina isotônica ou coloidal, cujo volume máximo dependerá da melhora da perfusão ou do aparecimento de estertores ou hepatomegalia (DELLINGER et al., 2012; GOLDSTEIN et al., 2005). O objetivo deve ser normalizar a frequência cardíaca, o débito urinário e o enchimento capilar (BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B., 2009). Torna-se importante considerar que em crianças a pressão arterial isolada não é um bom parâmetro para avaliar a adequação da ressuscitação fluidica, portanto a mesma está indicada tanto para crianças normotensas, quanto para as em choque hipovolêmico (NGO et al., 2001; THOMPSON et al., 2006).

Entretanto, o choque pode ser refratário a ressuscitação volêmica. Nessas situações, o uso de drogas vasoativas poderá ser necessário, como a dopamina, a epinefrina e a norepinefrina. No choque resistente às catecolaminas, deve ser considerada a possibilidade de IA e, nessas situações, tem sido indicado o uso empírico de corticoesteróides (DELLINGER et al., 2012; DE CARCILLO e FIELDS, 2002).

Embora o valor de hemoglobina ideal para crianças com quadro de sepse grave não seja conhecido, transfusão de hemoderivados pode ser necessária para manter a hemoglobina acima de 10g/dl, o que melhora a distribuição de oxigênio (DE CARCILLO e FIELDS, 2002; DE OLIVEIRA et al., 2008). Para correção de tempos de protrombina e tromboplastina parcial deve ser usado plasma. A infusão de grandes volumes de plasma pode requerer o uso de diuréticos após sua infusão

(DELLINGER et al., 2012; BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B., 2009).

A suplementação de oxigênio por cateter nasal, máscara facial ou ventilação mecânica também poderá ser necessária. Crianças pequenas podem necessitar intubação precoce, devido à baixa capacidade residual funcional, no entanto, a ventilação mecânica, devido ao aumento da pressão intratorácica, pode reduzir o retorno venoso, agravando o choque em alguns pacientes. O monitoramento da toxicidade de medicamentos utilizados para o tratamento da sepse e para sedação e analgesia deve ser realizado (DELLINGER et al., 2012).

## **2.2 Eixo hipotálamo-hipófise adrenal, secreção de cortisol e insuficiência adrenal**

A secreção do cortisol é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, embora tenha produção contínua pelo córtex adrenal, sua liberação ocorre de forma pulsátil, com níveis maiores no período da manhã e menores à noite, o chamado ritmo circadiano (GUYTON E HALL, 1996). Diversos estímulos são transmitidos ao hipotálamo causando o aumento ou diminuição na produção do hormônio de liberação da corticotropina (CRH), o qual, ao chegar à hipófise anterior, estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH, ao ser liberado, estimula a glândula adrenal a produzir cortisol. Este, por sua vez, atuará sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, estabelecendo um mecanismo de controle negativo, resultando na diminuição na liberação do CRH e ACTH.

Uma variedade de substâncias e situações, como a presença do estresse, na sepse, causa um aumento imediato e acentuado na secreção de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol (MORAES et al., 2011). O cortisol, por sua vez, produz uma resposta anti-inflamatória importante, reduzindo o número e a atividade de uma série de células imunológicas, diminuindo a produção de citocinas e aumentando a produção do fator de inibição de migração dos macrófagos. Os efeitos estendem-se também à estimulação da gliconeogênese, utilização diminuída de glicose pelas células, aumento no catabolismo das proteínas e mobilização dos ácidos graxos, através de lipólise (GUYTON E HALL, 1996). O cortisol pode também

promover uma resposta hipertensora, através da estimulação dos receptores das catecolaminas e, em conjunto com os mineralocorticóides, procura reestabelecer a homeostase do sistema cardiovascular (MORAES et al., 2011).

No entanto, alguns pacientes, mesmo sem história de disfunção adrenal prévia, durante o processo de doença crítica, como é o caso da sepse, não possuem resposta adrenal adequada à severidade do estresse. Geralmente, esses pacientes apresentam níveis mais altos de cortisol basal, mas não respondem ao teste de estímulo com ACTH, ou seja, não possuem reserva adrenal. Esta condição configura o quadro de Insuficiência Adrenal Relativa (Insuficiência de corticoesteróide relacionada à doença crítica – ICRDC, do inglês *critical illness-related corticosteroid insufficiency* – CIRCI)). Já a Insuficiência Adrenal absoluta, caracterizada por baixos níveis de cortisol basal e não resposta ao teste de estímulo com ACTH, não é verificada habitualmente em situações de estresse, uma vez que é esperada uma ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (PIZARRO, 2004; PIZARRO et al., 2005).

A literatura é bastante controversa a respeito do valor de cortisol que representa uma resposta adrenal adequada ao estresse, ou abaixo de que valor a criança deve ser tratada para IA.

Drucker e Shanding (1985), ao estudarem 40 pacientes internados em Unidade de Tratamento Intensivo, por doença clínica, encontraram um nível sérico de cortisol, em média, de 45 µg/dL. Bone et al. (2002), analisando 65 crianças com doença meningocócica, encontrou um valor médio de cortisol, no momento da admissão, de 41,5 µg/dL. Rivers et al. (2001), encontrou um cortisol basal médio de 29,9 µg/dL em 104 pacientes submetidos a procedimento cirúrgico necessitando usar vasopressores. Neste estudo, em um grupo de pacientes tratados com corticoesteróide foi possível a retirada do vasopressor em 24 horas. No mesmo grupo, o valor médio do cortisol basal foi de 20 µg/dL e em apenas um paciente o cortisol excedeu 25 µg/dL. Os autores sugerem que um cortisol basal abaixo de 25 µg/dL está associado com hipotensão responsiva ao tratamento com corticoesteróide.

O funcionamento inadequado da glândula adrenal durante a sepse grave e choque séptico tem sido alvo de muitos estudos. A causa para a insuficiência adrenal parece ser multifatorial, podendo ser decorrente da ação direta de agentes infecciosos, hemorragia ou ação de drogas causando sua destruição, pela desordem

do eixo hipotálamo-hipófise através dos mediadores inflamatórios liberados durante a sepse, ou ainda pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causada pelo uso crônico de glicocorticóides. Clinicamente, as manifestações da insuficiência adrenal podem ser indistinguíveis do choque séptico e choque hipovolêmico (Pizarro et al., 2005).

Embora existam inúmeros estudos na população adulta sobre disfunção adrenal na sepse, o tópico insuficiência adrenal em pacientes pediátricos com sepse permanece em discussão. Sua incidência varia de 30 a 70% no choque séptico, dependendo do critério utilizado para avaliação (LINCK JUNIOR, 2011). Durante as fases mais precoces da sepse, a incidência ainda é desconhecida.

O diagnóstico de insuficiência adrenal na sepse pode ser realizado através do teste com estimulação com adrenocorticotrofina ou cortrosina (ACTH). Embora os testes com metirapona e insulina sejam mais acurados, oferecem riscos ao paciente criticamente doente, sendo impraticáveis na situação. O teste de estímulo com ACTH (neste caso, o análogo sintético do hormônio) é realizado dosando-se o cortisol basal, aplicando-se imediatamente após o ACTH e realizando nova coleta, para determinação do cortisol, uma hora após a aplicação. A presença de insuficiência adrenal é definida como um incremento menor ou igual a 9 µg/dL no nível do cortisol, em relação ao valor basal (PIZARRO et al., 2007; MENON et al., 2010). As metodologias variam quanto a dose de ACTH utilizada, mas classicamente, tem sido utilizada a dose de 250mcg. (PIZARRO et al., 2007; CASARTELLI et al., 2007).

O tratamento da insuficiência adrenal (presumida ou diagnosticada) através da reposição de corticoesteróide em pacientes com choque séptico refratário a reposição de volume e uso de drogas vasoativas já é estabelecido e recomendado (PIVA E GARCIA, 2006, BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B., 2009; DELLINGER et al., 2012). Entretanto, ainda não está claro o comportamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nas fases mais precoces da doença crítica, bem como sua correlação com a ocorrência de complicações, severidade da doença e morbimortalidade (KARAGUZEL et al., 2012).

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de estudo, local e período de coleta dos dados**

Estudo descritivo, tipo série de casos, realizado na Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Maria, no período compreendido entre março a outubro de 2013.

A Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Maria, atende a população pediátrica dos 35 municípios pertencentes a Macro-região Centro-Oeste do Estado do Rio Grande do Sul, possuindo cinco leitos para tratamento intensivo de crianças com patologias clínicas gerais e em pós-operatório.

### **3.2 População de estudo, critérios de inclusão e exclusão**

Foram estudadas cinco crianças na faixa etária pediátrica, cujos sinais clínico-laboratoriais confirmaram o diagnóstico de sepse.

Os critérios para inclusão no estudo foram:

- a) idade entre 29 dias de vida e 18 anos incompletos;
- b) presença de pelo menos dois dos critérios necessários para o diagnóstico de sepse:
  1. temperatura axilar acima de 38,3<sup>0</sup>C ou abaixo de 35,2<sup>0</sup>C;
  2. frequência cardíaca acima do percentil 90 para a idade;
  3. frequência respiratória acima do percentil 90 para a idade ou hiperventilação (PaCO<sub>2</sub> menor que 32mmHg);
  4. contagem leucocitária acima de 12.000 cels/mm<sup>3</sup> ou abaixo de 4.000 cels/mm<sup>3</sup> ou mais de 10% de bastonetes (formas imaturas);

- c) presença de um dos critérios que caracterizam fase de sepse grave:
  1. diminuição do nível de consciência, sem doença do Sistema Nervoso Central (SNC);
  2. lactato sanguíneo arterial acima de 1,6mmol/L, ou venoso acima de 2,2mmol/L;
  3. diurese inferior a 1mL/kg/h por um período de 2 horas consecutivas;
- d) concordância e assinatura, pelos pais e/ou responsáveis legais, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão foram:

- a) uso de corticoesteróide por via oral, intramuscular ou intravenosa;
- b) crianças portadoras e em tratamento para IA;

### **3.3 Coleta de dados**

Após identificada a elegibilidade da criança para participação no estudo e obtido a concordância e assinatura pelos pais e/ou responsáveis legais do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), foram analisadas as variáveis demográficas: idade, sexo e peso; os exames laboratoriais correspondentes ao momento do diagnóstico de sepse: hemograma, proteína C reativa, lactato sérico, função renal, gasometria, glicemia e os exames culturais coletados no momento do diagnóstico (sangue, urina e demais secreções).

As alterações laboratoriais avaliadas foram: anemia (Hb < 11mg/dL), leucocitose (contagem de leucócitos acima de 12000/mm<sup>3</sup>), leucopenia (contagem leucócitos < 4000/mm<sup>3</sup>), plaquetopenia (contagem de plaquetas < 150000/mm<sup>3</sup>), plaquetose (contagem de plaquetas acima de 450000/mm<sup>3</sup>), hiperglicemia (glicemia acima de 180mg/dl), hipoglicemia (glicemia abaixo de 70mg/dl), hiponatremia (sódio abaixo de 135 mg/dL), hipocalcemia (cálcio abaixo de 8mg/dl), aumento da creatinina acima do valor adequado para a faixa etária, aumento do lactato (acima de 1,6mmol/l em sangue arterial) e acidose (pH em sangue arterial < 7,35).

Ainda foram consideradas a necessidade e tempo de ventilação mecânica, o uso de drogas vasoativas, a evolução para choque séptico e a taxa de mortalidade. Todos os dados foram registrados em ficha própria (Instrumento de coleta de dados, Apêndice C).

### 3.3.1 Teste de estímulo com ACTH e determinação do cortisol:

A avaliação da função adrenal foi realizada através do teste de estímulo com ACTH. O teste consistiu na determinação do cortisol basal, aplicação do análogo sintético do ACTH, cortrosina, na dose de 250 µg, por via intravenosa e nova determinação do cortisol, após uma hora da administração do análogo. O teste foi considerado positivo, ou seja, confirmando o diagnóstico de IA, quando o aumento no valor de cortisol em comparação ao obtido antes do estímulo com ACTH (Basal) foi igual ou inferior a 9mcg/dl (PIZARRO et al., 2005).

Para a determinação do cortisol foi coletado 2 ml de sangue venoso em tubo de coleta a vácuo, sem anticoagulante. As amostras (basal e após estímulo) foram imediatamente encaminhadas ao Laboratório de Análises Clínicas (LAC) no HUSM, onde após centrifugadas, foram armazenadas a -20<sup>0</sup>C para posterior análise. A determinação do cortisol foi realizada pelo método de imunensaio "Imullite 2000". As coletas foram realizadas pela pesquisadora.

## 3.4 Análise estatística

As variáveis em estudo foram registradas em instrumento próprio e posteriormente digitadas em planilha do programa Excel. Os dados foram analisados no software STATA 10, através de estatística descritiva (média e desvio-padrão, valor mínimo - máximo e percentual).

## **4 CONSIDERAÇÕES BIOÉTICAS**

A coleta dos dados foi iniciada após a aprovação pelo Comitê Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais e ou responsáveis legais.

O pesquisador comprometeu-se ainda na preservação da identidade dos participantes e manter os dados armazenados em local adequado por cinco anos, assinado o termo de Confidencialidade (Apêndice B). Os dados foram armazenados em computador localizado no Departamento de Pediatria (sala 1319, Centro de Ciências da Saúde, prédio 23), de uso exclusivo do orientador.

## 5 RESULTADOS

Durante o período de coleta foi possível incluir cinco crianças com base nos critérios de inclusão e exclusão. O reduzido número de pacientes incluídos, foi devido, principalmente, ao período de coleta ter envolvido os meses de inverno, onde várias crianças, que internaram com diagnóstico de sepse, estavam em uso ou haviam utilizado corticosteroíde, por acometimento respiratório.

As características gerais das crianças e os resultados laboratoriais, na internação das crianças avaliadas estão sumarizados nas Tabelas 1 e 2. A idade variou entre 4 meses e 10 anos, com a média de 7,3 ( $\pm 4,2$ ) anos, sendo a maioria (80%) do sexo masculino. A causa da internação foi predominantemente por disfunção respiratória (80%), sendo três destes por foco pulmonar (pneumonia) e um não esclarecido. Uma criança internou por quadro de gastroenterite (20%). O tempo médio de internação foi de 28,6 ( $\pm 19,7$ ) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais das crianças avaliadas.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>N (%)</b>	<b>Média(<math>\pm</math>dp)</b>	<b>valor mín-valor máx</b>
Idade (anos)	-	7,3 ( $\pm 4,2$ )	<1,0 – 10,0
Sexo			
Masculino	4 (80)	-	
Feminino	1 (20)	-	
Causa Internação			
Insuficiência Respiratória	4 (80)	-	
Gastroenterite	1 (20)		
Foco da Sepse			
Pulmonar	3 (60)	-	
Gastrointestinal	1 (20)		
Não esclarecido	1 (20)		
Tempo de internação (dias)	-	28,6 ( $\pm 19,7$ )	7,0 – 51,0

Em relação aos resultados laboratoriais, foi possível observar que, em média, a hemoglobina foi de 10,9 ( $\pm 3,5$ ) mg/dL, variando entre 8g/dl e 16,7d/dl. A média da contagem de leucócitos foi de 17020 ( $\pm 5416$ )/mm<sup>3</sup>. As plaquetas apresentaram variação entre 57000/mm<sup>3</sup> a 563000/mm<sup>3</sup>, com média de 249800 ( $\pm 195789$ )/mm<sup>3</sup>. A Proteína C-reativa, marcador inflamatório, apresentou grande variação, entre 1,02 – 30,7mg/dl, com valor médio de 12,9 ( $\pm 12,6$ ) mg/dL. A média dos valores dos eletrólitos ficou dentro do normal, porém, os valores mínimos evidenciam hiponatremia, hipocalcemia e hipocalcemia. A glicemia não apresentou valores alterados, bem como o bicarbonato. A função renal apresentou-se alterada para a faixa etária pediátrica, em seus valores máximos. O lactato sanguíneo variou entre 0,8 e 11,6 mmol/L, com um valor médio de 4,5 ( $\pm 6,1$ ) mmol/L (Tabela 2).

Tabela 2 – Média e desvio-padrão, valor mínimo e máximo dos exames laboratoriais no momento do diagnóstico de sepse (internação), nas crianças avaliadas.

VARIÁVEIS	Média ( $\pm$ DP)	valor mín. – valor máx.
<b>Hemograma</b>		
Hemoglobina (g/dL)	10,9 ( $\pm$ 3,5)	8 – 16,7
Hematócrito (%)	32,2 ( $\pm$ 8,8)	23,8 – 46,7
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	17020 ( $\pm$ 5416)	9790 – 24880
Bastões (%)	11,2 ( $\pm$ 10,5)	1 – 26
Segmentados (%)	23,6 ( $\pm$ 5,0)	20 – 32
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	249.800 ( $\pm$ 195.789)	57.000 – 563.000
<b>Eletrólitos</b>		
Sódio (mmol/L)	133,8 ( $\pm$ 2,8)	131 – 138
Potássio (mmol/L)	4,5 ( $\pm$ 0,9)	3,3 – 5,9
Cálcio (mg/dL)	8,7 ( $\pm$ 0,6)	8,0 – 9,5
Creatinina (mg/dL)	0,7 ( $\pm$ 0,6)	0,3 – 1,8
Uréia (mg/dL)	39,3 ( $\pm$ 44,0)	14,7 – 105,2
Glicemia (mg/dL)	112 ( $\pm$ 17,3)	92 – 122
Proteína C-reativa (mg/dL)	12,9 ( $\pm$ 12,6)	1,02 – 30,7
<b>Gasometria arterial</b>		
pH	7,28 ( $\pm$ 0,6)	7,20 – 7,34
pO <sub>2</sub> (mmHg)	74,1 ( $\pm$ 42,2)	36 – 131,5
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	52,3 ( $\pm$ 2,8)	48,4 – 54,8
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	26,3 ( $\pm$ 1,5)	25,3 – 28,6
BE (mmol/L)	1,15 ( $\pm$ 2,3)	-1,9 – 3,6
Lactato (mmol/L)	4,5 ( $\pm$ 6,1)	0,8 – 11,6

As Tabelas 3 e 4 mostram os resultados dos exames culturais, assim como os germes identificados. A hemocultura foi positiva em apenas uma das cinco crianças avaliadas (20%). Duas apresentaram cultura positiva do aspirado traqueal e/ou líquido pleural (40%) e duas tiveram urocultura positiva (40%) (Tabela 3). Em relação ao germe isolado, *Staphylococcus epidermidis* foi isolado na hemocultura, *Staphylococcus* sp. no líquido pleural de uma criança, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* foram isolados na urina e aspirado traqueal, em duas crianças e *Enterobacter* foi isolado no aspirado traqueal de uma criança (Tabela 4).

Tabela 3. Distribuição dos resultados das culturas nas crianças avaliadas.

Culturas	Resultado		Total
	Positivo N (%)	Negativo N (%)	
Hemocultura	1 (20)	4 (80)	5 (100)
Urocultura	2 (40)	3 (60)	5 (100)
Aspirado traqueal/líquido pleural	2 (40)	3 (60)	5 (100)

Tabela 4. Germes identificados nos exames culturais nas crianças avaliadas.

Germe isolado	Local	Número crianças
<i>Enterobacter</i>	aspirado traqueal	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	urina e aspirado traqueal	2
<i>Staphylococcus</i> sp	líquido pleural	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	urina e aspirado traqueal	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	sangue	1

A Tabela 5 mostra o resultado do teste de estímulo com ACTH (cortrosina), realizado para diagnosticar a IA, neste grupo de crianças. Duas das quatro crianças avaliadas (40%) apresentaram um incremento  $\leq 9$   $\mu\text{g/dL}$  de cortisol, confirmando a não resposta adrenal ao estímulo, ou seja, apresentaram IA relativa. Na análise dos níveis de cortisol antes do estímulo (basal), apenas uma criança mostrou um nível baixo, 80% delas apresentaram valores acima de 20  $\mu\text{g/dL}$ .

Tabela 5. Resultado do teste de estímulo com ACTH e ocorrência de IA nas crianças avaliadas.

	Cortisol ( $\mu\text{g/dL}$ )			IA
	Basal	1 h após ACTH	Incremento (delta)	
Criança 1	24,90	33,20	8,30	Sim
Criança 2	3,12	44,30	41,18	Não
Criança 3	23,00	50,00	27,00	Não
Criança 4	23,7	32,7	9,00	Sim
Criança 5	23,5	46,7	23,20	Não

IA= insuficiência adrenal

Na Tabela 6 estão apresentadas as principais alterações laboratoriais observadas nas crianças estudadas, de acordo com a presença ou não de IA. As duas crianças com IA apresentaram leucocitose, aumento da proteína C-reativa e acidose, na gasometria arterial. Ainda em uma delas foi observado plaquetopenia e hiponatremia. Nas três crianças sem diagnóstico de IA as alterações mais freqüentes foram: acidose e aumento da proteína C-reativa, seguido de leucocitose, anemia e hiponatremia. Aumento do lactato sanguíneo foi observado em apenas uma criança.

Tabela 6. Alterações laboratoriais observadas nas crianças com sepse, segundo a presença ou não de IA.

Alterações laboratoriais	Insuficiência adrenal	
	Presente (N=2) N (%)	Ausente (N=3) N (%)
Anemia	1 (50)	2 (66,7)
Leucocitose	2 (100)	2 (66,7)
Leucopenia	0 (0)	0 (0)
Plaquetopenia	1(50)	1 (33,3)
Plaquetose	1(50)	0 (0)
Hiponatremia	1(50)	2 (66,7)
Hipocalcemia	0 (0)	0 (0)
Hipoglicemia	0 (0)	0 (0)
Hiperglicemia	0 (0)	0 (0)
Aumento creatinina	0 (0)	1 (33,3)
Aumento lactato	0 (0)	1 (33,3)
Acidose	2 (100)	3 (100)
Aumento proteína C-reativa	2 (100)	3 (100)

A evolução das crianças está descrita na Tabela 7. Durante a evolução clínica dos pacientes, apenas 1 (20%) necessitou de suporte ventilatório, permanecendo durante 4 dias. Nenhuma das crianças necessitou de drogas vasoativas ou evoluiu para choque séptico. Todas evoluíram para a cura e tiveram alta.

Tabela 7. Evolução durante a internação nas crianças avaliadas.

Variáveis	N(%)
Necessidade de VM	1 (20)
Tempo de VM (dias)	4
Drogas vasoativas	0 (0)
Óbito	0 (0)

## Descrição dos casos

### CASO 1:

Paciente masculino, 10 anos, história prévia de paralisia cerebral. Internado para tratamento cirúrgico: laparotomia por bridas. Foco da sepse identificado como abdominal.

As alterações laboratoriais encontradas foram leucocitose, com aumento de formas imaturas e plaquetopenia (leucócitos totais:  $15360\text{cels}/\text{mm}^3$ , bastonetes:26%, plaquetas  $57000/\text{mm}^3$ ), quando foi submetido ao teste de estímulo de ACTH.

O cortisol basal foi de  $24,9\mu\text{g}/\text{dl}$  e após estímulo  $33,2\mu\text{g}/\text{dl}$ , representando um incremento de  $8,3\mu\text{g}/\text{dl}$ , ou seja, evidenciando IA. No controle posterior ao teste, manteve alterações hematológicas, aumento da Proteína C reativa e acidose metabólica, porém com lactato dentro do normal.

Hemocultura negativa. Cultura de secreção traqueal durante evolução clínica com identificação de 2 germes: *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Apresentou evolução favorável, recebendo alta 7 dias após internação.

### CASO 2:

Paciente masculino, 10 anos, previamente hígido, internado com quadro de Pneumonia e derrame pleural bilateral. Submetido a drenagem de tórax.

As alterações laboratoriais encontradas na internação foram anemia, leucocitose, plaquetose, hiponatremia (hemoglobina:  $9,1\text{g}/\text{dl}$ ; leucócitos totais:  $24880\text{cels}/\text{mm}^3$ , plaquetas:  $563000/\text{mm}^3$ , sódio:  $133\text{mg}/\text{dl}$ ), quando submetido ao teste de estímulo do ACTH.

O cortisol basal foi de  $23,7\mu\text{g}/\text{dl}$  e o cortisol, após o estímulo, foi de  $32,7\mu\text{g}/\text{dl}$ , com incremento de  $9\mu\text{g}/\text{dl}$ , caracterizando IA. No controle posterior ao teste, apresentou leucocitose discreta, porém sem distúrbio hidroeletrolítico ou outras alterações laboratoriais.

A hemocultura mostrou-se negativa, e o líquido pleural evidenciou *Staphylococcus*  $\beta$ -lactamase positivo.

O paciente permaneceu 9 dias na UTI Pediátrica, e após recebeu alta para enfermaria, onde teve boa evolução, embora período de internação prolongado, totalizando 31 dias.

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo, para a realização do teste de estímulo com ACTH, optou-se pela dose de 250 µg, tendo sido considerado como positivo, ou seja, caracterizando a presença de IA, um incremento menor ou igual a 9 µg/dL no valor do cortisol (PIZZARRO et al., 2005). Moraes et al. (2012), recentemente, em pacientes adultos com quadro de choque séptico, mostrou que o diagnóstico de IA não diferiu ao usar a dose de 1 µg (dose baixa) ou de 250 µg (dose alta) de ACTH, para o teste de estímulo.

Apesar do pequeno número de crianças avaliadas no presente estudo, os resultados demonstraram presença de IA em 40 % das crianças com sepse, ainda numa fase precoce, antes da caracterização da presença de choque séptico. Ocorrência semelhante foi descrita por Pizarro et al. (2005) ao estudar 57 crianças, no entanto, todas na fase de choque séptico. Da mesma forma, Hatherill et al. (1999) encontrou uma incidência 52% de IA em pacientes pediátricos na fase de choque séptico, embora neste último, os autores tenham considerado como teste positivo um incremento do valor do cortisol menor do que 7,5 µg/dL, após o estímulo com o ACTH. Outros estudos relevantes na literatura, como o de Bone et al. (2002) e Menon & Clarson (2003) levaram em conta, para o diagnóstico de IA, além do resultado do teste de estímulo, o valor isolado do cortisol basal. A ocorrência de IA, nesses estudos, foi de 17 e 31%, respectivamente.

Foi observado também neste estudo, que as duas crianças que apresentaram diagnóstico de IA, tinham a idade de 10 anos. Não houve correlação desta observação com a literatura, porém pode-se atribuir ao fato do pequeno número de pacientes envolvidos no estudo.

A heterogeneidade observada na literatura, quanto ao momento da evolução da doença, no caso da sepse, para a realização do teste de estímulo do ACTH, dificulta muito a comparação dos resultados. Observou-se, ao revisar a literatura, que a maioria dos autores realizou a detecção de IA, na presença de choque séptico, uma vez que os sinais e sintomas, de ambas condições, são indistinguíveis clinicamente (PIZZARRO et al., 2007; DELLINGER, 2012). No presente estudo, a proposta foi o de realizar o teste de estímulo em uma fase mais precoce da sepse, a

fim de se tentar comprovar ou não a sugestão de que a IA pode estar presente, mesmo na ausência de sinais e sintomas clínicos relevantes (hipotensão, hiponatremia, hipocalcemia, alterações na glicemia). Apesar da pequena amostra, foi possível constatar tal fato.

Em relação aos achados laboratoriais, observou-se, no presente estudo, que as alterações corresponderam ao esperado em um quadro de sepse, sem apontar ou sugerir o diagnóstico de IA, confirmando a hipótese de que esta pode estar presente, mesmo sem alterações clínicas sugestivas. Embora o valor médio da proteína C reativa tenha sido elevado (12,9 mg/dL ( $\pm 12,6$ )), conforme Goldstein et al., (2005), no Consenso de Sepse em Pediatria, os marcadores biológicos da inflamação ainda são considerados menos objetivos, quando comparados às variáveis fisiológicas envolvidas no diagnóstico da doença. Provavelmente porque, embora sensíveis, são pouco específicos. Já o lactato, importante marcador de hipóxia tecidual e da gravidade da doença, no presente estudo, não foi associado a uma maior mortalidade, embora tenha se elevado significativamente em algumas crianças (4,5mmol/l  $\pm 6,1$ ). Este achado foi o oposto do observado no estudo de Dellinger et al. (2012), onde a elevação do lactato, isolada ou associada com hipotensão, representou risco aumentado de óbito.

Quanto à evolução das crianças avaliadas, não houve progressão para a fase de choque séptico, assim como nenhuma evoluiu para o óbito, mesmo as duas que apresentaram diagnóstico de insuficiência adrenal. Estes achados diferem do estudo de Hatherill et al. (1999), onde houve uma maior necessidade do uso de drogas vasoativas nos pacientes que apresentaram um teste de estímulo positivo e do estudo de Pizarro et al. (2005), que encontrou maior incidência de choque, resistente às catecolaminas, nos pacientes com algum grau de disfunção adrenal. Marik et al. (2003) encontrou uma elevada taxa de mortalidade em pacientes adultos, com choque séptico, que não responderam ao estímulo com ACTH.

Deve-se ressaltar a grande limitação do presente estudo, que reside no pequeno número de crianças avaliadas. Isto ocorreu, em parte, pelo fato do mesmo ter sido realizado durante os meses que correspondem ao início do inverno no Estado, quando a grande maioria das crianças necessita usar corticosteróide devido aos quadros de acometimento respiratório. Como o uso prévio de esteróide (exceto tópico) configurava critério de exclusão, houve sem dúvida prejuízo da época para a obtenção uma amostra mais representativa. Por esta razão, apenas foi possível

apresentar o presente estudo como série de casos e realizar uma análise descritiva dos dados coletados. Além disso, a escassez de estudos em pacientes pediátricos que demonstrem a ocorrência de insuficiência adrenal na sepse, em suas fases mais precoces, que não já na fase de choque séptico, limitou a comparação dos resultados.

## **7 CONCLUSÃO**

Apesar do pequeno número de crianças avaliadas, foi possível observar que a IA pode estar presente, em pacientes pediátricos com diagnóstico de sepse, nas suas fases mais precoces. Chamou a atenção que nas duas crianças, diagnosticadas como portadoras de IA, pelo teste de estímulo com ACTH, não houve evolução para choque séptico, nem para o óbito. As alterações laboratoriais observadas foram condizentes com a presença de um quadro de sepse. Acredita-se que novos estudos devam ser realizados, a fim de elucidar melhor o comportamento do eixo hipotálamo-hipófise adrenal especialmente nas fases precoces da sepse, em paciente pediátricos.

## REFERÊNCIAS

- 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.
- ANNANE, D.; BELISSANT, E.; CAVAILLON, J. M. Septic shock. **The Lancet**, v. 365, n. 9453, p. 63-78, 2005.
- ARLT, W.; ALLOLIO, B. Adrenal insufficiency. **The Lancet**, v. 361, p. 1881-93, 2003.
- BARIE, P. S. et al. PROWESS Surgical evaluation committee: benefit/risk profile of drotrecoginalfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. **The American Journal of Surgery**, v.188, n. 2, p. 212-220, 2004.
- BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B. **Nelson, tratado de pediatria**. 18. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- BONE, M. et al. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. **Pediatrics**, v.110, n. 3, p. 563-569, 2002.
- CARVALHO, P. R. A. et al. Prevalência das síndromes inflamatórias sistêmicas em uma unidade de tratamento intensivo pediátrica terciária. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 2, p.143-148, 2005.
- CARVALHO, P. R. A.; TROTTA, E. A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **Jornal de Pediatria**, v. 79, 2003.
- CASARTELLI, C. H. et al. Adrenal insufficiency in children with septic shock. **Jornal de Pediatria**, v. 79, s. 2, p. 69-76, 2003.
- CASARTELLI, C. H. et al. Adrenal response in children with septic shock. **Intensive Care Medicine**, s. 33, n. 9, p. 609-613, 2007.
- DE CARCILLO, J. A.; FIELDS, A. I. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 6, p. 449-466, 2002.

DE OLIVEIRA, C. F. et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 6, p. 1065-1075, 2008.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis Campaign: International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580-637, 2013.

GOLDSTEIN, B; GIROIR, B; RANDOLPH, A. International pediatric sepsis conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 6, n. 1, p. 2-8, 2005.

GONIN, M. L. C. Atualidades na sepse e choque séptico pediátrico. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v. 13, n. 2, p. 77-89, 2012.

GUYTON, J. R.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology**. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.

HATHERILL M. et al. Adrenal insufficiency in septic shock. **Archives of Disease in Childhood**, v. 80, n. 1, p. 51-5, 1999.

KARAGÜZEL, G. et al. The effects off three specifics conditions related to critical care on adrenal function in children. **Intensive Care Medicine**, v. 38, n. 10, p. 1689-1696, 2012.

KUTKO, M. C. et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 4, n. 3, p. 333-337, 2003.

LINCK JÚNIOR, A. et al. Frequência de insuficiência adrenal em crianças com sepse. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 4, p. 478-483, 2011.

MARIK, P. E.; ZALOGA, G. P. Adrenal Insufficiency during septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 3, p.141-5, 2003.

MENON, K. et al. A prospective multicenter study of adrenal function in critically ill children. **American Journal of Respiratory e Critical Care Medicine**, v. 182, n. 2, p. 246-251, 2010.

MENON, K.; CLARSON, C. Adrenal function in pediatric critical illness. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 3, n. 2, p. 112-6, 2002.

MORAES, R. B. et al. Comparison of low and high dose cosyntropin stimulation tests in the diagnosis of adrenal insufficiency in septic shock patients. **Hormone and Metabolic Research**, v. 44, n. 4, p. 296-301, 2012.

MORAES, R. B. et al. Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 5, p. 295-302, 2011.

MURPHY, J. J. et al. Necrotizing fasciitis in childhood. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 30, n. 8, p. 1131–1134, 1995.

NGO, N. T. et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 2, p. 204-213, 2001.

PIVA, J. P.; GARCIA, P. C. R. **Medicina intensiva em pediatria**. Revinter, 2006.

PIZARRO, C. F. et al. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 4, p. 855-859, 2005.

PIZARRO, C. F.; TROSTER, E. J. Adrenal function in sepsis and septic shock. **Jornal de Pediatria**, v. 83, s. 5, p. 155-162, 2007.

THOMPSON, M. J. et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. **The Lancet**, v. 367, n. 9508, p. 397-403, 2006.

## **Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido**

(Resolução CNS nº 196/1996)

As informações contidas neste documento de consentimento livre e esclarecido foram fornecidas pela Médica Márcia Taschetto Motta, aluna do curso de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, sob supervisão/orientação da Professora Dra. Angela Regina Maciel Weinmann e Dra. Tânia Denise Resener, com o objetivo de explicar de forma pormenorizada a natureza de sua pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e possíveis incômodos que possam vir a acarretar a meu (minha) filho (a).

O Projeto de Pesquisa:

Título: Insuficiência Adrenal na Sepse Grave em Pacientes Pediátricos.

Objetivos: Determinar a diferença entre o cortisol sérico basal e uma hora após estímulo com o ACTH (teste da Cortrosina) em pacientes com quadro de sepse classificados como sepse grave, visando evidenciar a presença ou não de insuficiência adrenal.

Justificativa: Pacientes com quadro de choque séptico, o qual é precedido pela sepse grave, tem indicação de uso de corticoesteróides no momento em que existir choque refratário à reposição volêmica e uso de vasopressores. O teste da cortrosina definiria a presença de insuficiência adrenal, prévia ao quadro de choque, possibilitando tratamento precoce, se assim for necessário. O teste não implica em riscos adicionais para o paciente.

Procedimentos: Serão coletadas amostras de sangue venoso no momento do diagnóstico de sepse grave, o que habitualmente já faz parte da rotina de avaliação do paciente internado na unidade de terapia intensiva. Imediatamente após, será administrada a cortrosina. Uma nova coleta de sangue será necessária 1 hora após a administração da medicação.

A participação do seu filho neste projeto poderá ser suspensa a qualquer momento, sem prejuízo à sua pessoa. Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento já estabelecido. Os dados desta pesquisa serão divulgados em meio científico, sem identificação de envolvidos.

Mediante os esclarecimentos recebidos da Médica Márcia Taschetto Motta, eu \_\_\_\_\_,  
portador(a) da carteira de identidade nº \_\_\_\_\_,  
autorizo a participação de meu filho(a) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ em sua pesquisa.

Fui informado dos objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada. Recebi informação acerca do tratamento e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar.

Santa Maria, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do Responsável: \_\_\_\_\_

**Apêndice B – Termo de confidencialidade**

Título do Projeto: Insuficiência Adrenal na Sepses Grave em Pacientes Pediátricos

Pesquisadora responsável: Márcia Taschetto Motta

Instituição/Departamento: Hospital Universitário de Santa Maria/ UTI Pediátrica

Telefone para contato:(55) 32208537

Local de coleta dos dados: UTI Pediátrica - Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Os pesquisadores do presente projeto comprometem-se a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários médicos do Hospital Universitário de Santa Maria. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na UTI Pediátrica por um período de 5 (cinco) anos sob responsabilidade das Professoras Dra Tânia Denise Resener e Dra Angela Regina Maciel Weinmann. Após esse período, os dados serão destruídos.

Este projeto de pesquisa será encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM.

Santa Maria, 20 de fevereiro de 2013.

**Apêndice C – Instrumento de coleta de dados**

Título do Estudo: INSUFICIÊNCIA ADRENAL NA SEPSE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS – DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DO TESTE DO ACTH

**IDENTIFICAÇÃO**

NOME:

SAME:

IDADE (na internação):

SEXO:

**DADOS DA INTERNAÇÃO**

MOTIVO DA INTERNAÇÃO:

PERÍODO DE INTERNAÇÃO: de \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ a \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(TOTAL: \_\_\_\_ dias)

FOCO DA SEPSE:

**DADOS DA COLETA**

DATA DA REALIZAÇÃO DO TESTE DE ACTH: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

CORTISOL BASAL:

CORTISOL 1 hora após ACTH:

DEMAIS DADOS LABORATORIAIS

LAC CONTROLE – NO DIA DO TESTE E NA EVOLUÇÃO (usar controle mais completo da evolução)

	DIA DO TESTE (DATA:	CONTROLE NA EVOLUCAO (DATA:
HEMOGLOBINA		
HEMATOCRITO		
LEUCOCITOS (TOTAIS)		
BASTOES		
LINFOCITOS		
PLAQUETAS		
SODIO		
POTASSIO		
CALCIO		
UREIA		
CREATININA		
TGO		
TGP		
TP		
TTP		
GLICEMIA		
ALBUMINA		
PCR		
LACTATO		
GASOMETRIA	pH: pO2: pCO2: HCO3: BE:	pH: pO2: pCO2: HCO3: BE:

CULTURAIS:A) HEMOCULTURA (negativa) (positiva)

\*Germe identificado:

B) UROCULTURA (negativa) (positiva)

\*Germe identificado:

C)SECREÇÕES (negativa) (positiva)

\*Germe identificado:

EVOLUÇÃO:

( ) MELHORA DA SEPSE

( ) INSUFICIÊNCIA ADRENAL – RECEBEU TRATAMENTO

( ) CHOQUE SÉPTICO

\*DOPAMINA: \_\_\_\_ dias

\*DOBUTAMINA: \_\_\_\_ dias

\* NORADRENALINA: \_\_\_\_ dias

( ) NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA: \_\_\_\_ dias

DADOS DA ALTA:

( ) ALTA MELHORADO

( ) ÓBITO – DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_