

CORTICOSTEROIDES NO CHOQUE SÉPTICO: REVISÃO SOBRE MODULAÇÃO HEMODINÂMICA, INFLAMATÓRIA E MORTALIDADE

Lucas Furquim Lopes¹;

Universidade do Contestado (UnC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/1144673004363206>

Fabio de Paula Conforto de Oliveira²;

Universidade do Contestado (UnC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/3835638889092510>

Maria Elisa Lunardi³;

Universidade do Contestado (UnC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/0239927333986637>

Marcio Peixoto Rocha da Silva⁴.

Universidade do Contestado (UnC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/4474107119052162>

RESUMO: O choque séptico é uma das principais causas de mortalidade em UTIs, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 38%. O uso de corticosteroides tem sido estudado como tratamento adjuvante, mas há controvérsias sobre sua eficácia na redução da mortalidade a longo prazo. Este estudo revisa as evidências sobre os benefícios do uso de corticosteroides no manejo do choque séptico, com foco na modulação inflamatória, estabilização hemodinâmica e impacto na mortalidade. Foi realizada uma revisão narrativa de artigos publicados entre 2015 e 2024 nas bases de dados PubMed e Scopus. Estudos clínicos, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas em inglês, espanhol e português foram incluídos. Relatos de caso e séries de casos foram excluídos. A combinação de hidrocortisona e fludrocortisona demonstrou reduzir a mortalidade em 28 dias e melhorar a estabilidade hemodinâmica. No entanto, estudos apontaram divergências quanto à eficácia dos corticosteroides na redução da mortalidade a longo prazo. Efeitos adversos, como hiperglicemia e hipernatremia, foram comumente observados. Os corticosteroides oferecem benefícios na estabilização hemodinâmica, mas o impacto na mortalidade a longo prazo permanece incerto. A personalização do tratamento e o uso de inteligência artificial podem otimizar os resultados. Mais estudos são necessários para estabelecer diretrizes mais claras e consistentes.

PALAVRAS-CHAVE: Emergências. Sepses. Resposta Inflamatória.

CORTICOSTEROIDS IN SEPTIC SHOCK: REVIEW ON HEMODYNAMIC MODULATION, INFLAMMATION AND MORTALITY

ABSTRACT: Septic shock is one of the leading causes of mortality in ICUs, with a mortality rate of approximately 38%. Corticosteroid use has been studied as an adjunctive treatment, but its effectiveness in reducing long-term mortality remains controversial. This study reviews the evidence on the benefits of corticosteroid use in the management of septic shock, focusing on inflammatory modulation, hemodynamic stabilization, and impact on mortality. A narrative review of articles published between 2015 and 2024 was conducted using PubMed and Scopus databases. Clinical trials, randomized controlled trials, and systematic reviews in English, Spanish, and Portuguese were included. Case reports and case series were excluded. The combination of hydrocortisone and fludrocortisone showed reduced 28-day mortality and improved hemodynamic stability. However, studies reported conflicting results regarding corticosteroids' effectiveness in reducing long-term mortality. Adverse effects such as hyperglycemia and hyponatremia were commonly observed. Corticosteroids provide benefits in hemodynamic stabilization, but their long-term mortality impact remains uncertain. Personalized treatment and the use of artificial intelligence may optimize outcomes. Further studies are needed to establish clearer and more consistent guidelines.

KEYWORDS: Emergencies. Sepsis. Third. Inflammatory Response

INTRODUÇÃO

O choque séptico é uma das principais causas de mortalidade nas unidades de terapia intensiva (UTIs) em todo o mundo, com uma taxa de mortalidade que gira em torno de 38%. A heterogeneidade nos critérios diagnósticos e nas abordagens de tratamento entre diferentes cenários e países, como os da Europa e América do Norte, contribui para a complexidade no manejo dessa condição crítica (VINCENT et al., 2019). O reconhecimento precoce e a implementação rápida de intervenções são cruciais para melhorar os desfechos dos pacientes, mas ainda há desafios consideráveis na padronização dessas abordagens.

O choque séptico é caracterizado por uma desregulação da resposta do hospedeiro à infecção, resultando em anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas, que podem levar à falência de múltiplos órgãos e à morte. Além disso, a fisiopatologia do choque séptico envolve vasodilatação excessiva, aumento da permeabilidade vascular e disfunção do endotélio, resultando em comprometimento da perfusão tecidual (ANNANE et al., 2018). Nessa perspectiva, a modulação da resposta inflamatória do organismo é um alvo terapêutico importante.

Os corticosteroides têm demonstrado potencial na melhoria de alguns desfechos clínicos no choque séptico, incluindo a falência de órgãos e a perfusão tecidual, além de possivelmente contribuir para a redução da mortalidade (POURMAND et al., 2019).

Evidências indicam que o uso de doses baixas de corticosteroides, como a hidrocortisona, pode trazer benefícios moderados aos pacientes com choque séptico (POURMAND et al., 2019). Em um estudo com terapia combinada de hidrocortisona e fludrocortisona, houve uma redução significativa na mortalidade em 90 dias, além de melhora dos desfechos clínicos (ANNANE et al., 2018). No entanto, os resultados ainda são variados, e a eficácia dos corticosteroides depende de vários fatores, como o tempo de administração e a gravidade da condição.

Embora os corticosteroides possam desempenhar um papel importante na estabilização hemodinâmica e na modulação da resposta inflamatória, o uso generalizado ainda é alvo de debate (SANTOS NETA et al., 2020). A necessidade de personalizar o tratamento de acordo com a resposta individual do paciente é crucial, e mais pesquisas são necessárias para esclarecer melhor os critérios para seu uso e os impactos a longo prazo. Além disso, há lacunas na literatura em relação ao momento ideal para iniciar a terapia e às dosagens mais adequadas (ANNANE et al., 2018)

OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo revisar as evidências disponíveis sobre o uso de corticosteroides no manejo do choque séptico, explorando seus efeitos na modulação inflamatória, estabilização hemodinâmica e impacto na mortalidade.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa que visa investigar os benefícios do uso de corticosteroides no manejo do choque séptico. Inicialmente, a pesquisa foi planejada para incluir artigos publicados nos últimos quatro anos, mas, durante o processo de revisão, identificamos a relevância de estudos publicados a partir de 2015. Dessa forma, ampliamos o intervalo temporal da pesquisa para abranger os anos de 2015 a 2024. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Scopus, utilizando artigos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Excluíram-se trabalhos em outras línguas. Além disso, relatos de caso e séries de casos foram excluídos por não atenderem aos critérios de relevância e qualidade metodológica. Para selecionar os artigos mais relevantes, consideramos o número de citações como indicador de impacto acadêmico, utilizando a base Scopus para avaliar as métricas dos estudos incluídos. Foram priorizados estudos clínicos, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Trabalhos pagos foram excluídos da análise.

Após a coleta dos artigos, foi realizada uma análise narrativa, com o objetivo de responder à seguinte pergunta: “Quais são os benefícios do uso de corticosteroides no tratamento do choque séptico?”. Essa análise envolveu a leitura crítica dos estudos, focando nos desfechos clínicos mais relevantes, como mortalidade, disfunção orgânica e estabilização hemodinâmica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O choque séptico é uma condição crítica decorrente da sepse, caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica que leva a disfunção orgânica e hipotensão persistente, frequentemente culminando em falência de múltiplos órgãos e morte. As principais manifestações incluem hipotensão refratária e elevação dos níveis de lactato sanguíneo, indicando má perfusão tecidual. A resposta inflamatória desencadeada pela infecção provoca vasodilatação severa, aumento da permeabilidade vascular e lesão endotelial, o que contribui para o extravasamento de fluidos e, conseqüentemente, agrava a hipotensão e a oxigenação deficiente dos tecidos (FOSTER et al., 2023).

Os corticosteroides são amplamente utilizados no tratamento do choque séptico devido à sua capacidade de suprimir a resposta inflamatória, estabilizando a hemodinâmica. Eles inibem a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB), regulador central da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-alfa (FONT et al., 2020). Além disso, os corticosteroides mitigam a vasodilatação excessiva ao inibir a síntese de óxido nítrico, restaurando a sensibilidade dos vasos aos vasopressores, o que facilita a reversão da hipotensão e pode corrigir insuficiências adrenais relativas, comumente associadas ao choque séptico.

Estudos demonstraram que a combinação de hidrocortisona e fludrocortisona reduz significativamente a mortalidade em 90 dias e melhora os desfechos clínicos, como a reversão do choque e a redução do tempo de uso de vasopressores, sugerindo que o uso precoce dessa combinação pode otimizar a perfusão tecidual e a estabilidade hemodinâmica (ANNANE et al., 2018). Por outro lado, evidências indicam que, embora o uso de doses baixas de corticosteroides tenha mostrado benefícios moderados na melhora de marcadores clínicos, como disfunção orgânica e perfusão, o impacto sobre a mortalidade a longo prazo ainda é incerto (POURMAND et al., 2019).

Em estudos que focam no impacto dos corticosteroides na mortalidade, há divergências. Uma pesquisa relatou que a infusão de hidrocortisona em pacientes com choque séptico sob ventilação mecânica não resultou em uma redução significativa da mortalidade em 90 dias (VENKATESH et al., 2018). De maneira semelhante, outro estudo concluiu que o início precoce de hidrocortisona em baixas doses não diminuiu o risco de mortalidade, nem reduziu o tempo de internação hospitalar ou em UTI em pacientes com choque séptico (LV et al., 2017). Entretanto, outros estudos observaram que um curso prolongado de corticosteroides em baixas doses pode reduzir a mortalidade em 28 dias e melhorar a duração da internação na UTI (YAO et al., 2019). A literatura também aponta que os corticosteroides estão associados a uma redução na mortalidade de 28 dias, embora com um aumento no risco de hiperglicemia e hipernatremia (FANG et al., 2019).

Apesar de seu potencial benefício clínico, os corticosteroides apresentam riscos de efeitos adversos significativos. Pesquisas identificaram complicações como hiperglicemia, hipernatremia, delírio e retenção de líquidos, enquanto eventos adversos

como superinfecções e sangramentos gastrointestinais não parecem ser significativamente afetados pelo uso de corticosteroides (LIANG et al., 2021; MARIK, 2018; PRESCOTT et al., 2020). Isso destaca a necessidade de uma vigilância rigorosa durante o tratamento para mitigar esses riscos.

Além disso, disfunções no sistema renina-angiotensina podem interferir na eficácia de terapias adjuvantes, como o uso de angiotensina II, sugerindo que a administração precoce dessa terapia em conjunto com corticosteroides pode trazer benefícios adicionais. Contudo, faltam diretrizes claras para apoiar essa combinação (ALMEIDA et al., 2023).

Recentemente, um estudo destacou o uso de inteligência artificial e machine learning para personalizar o tratamento com corticosteroides em pacientes com choque séptico. Modelos de aprendizado de máquina que consideram os efeitos individuais do tratamento mostraram-se mais eficazes do que abordagens padronizadas, sugerindo que essa inovação pode representar um divisor de águas na tomada de decisões clínicas, otimizando o tratamento de pacientes com características clínicas específicas e minimizando os riscos associados à terapia com corticosteroides (PIRRACCHIO et al., 2020).

As diretrizes atuais recomendam a administração de 200 mg de hidrocortisona por via intravenosa diariamente, por um período de 5 a 7 dias, sendo ideal que o tratamento seja iniciado nas primeiras 6 horas após o início do choque. Embora esses protocolos sejam baseados em evidências, mais estudos multicêntricos randomizados são necessários para aprimorar as recomendações e fornecer uma base mais sólida para a prática clínica (CHAUDHURI et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de corticosteroides no manejo do choque séptico tem mostrado resultados promissores, especialmente em termos de estabilização hemodinâmica e modulação da resposta inflamatória. A combinação de hidrocortisona e fludrocortisona se destaca como uma intervenção eficaz, com evidências apontando para a redução da mortalidade em curto prazo e melhora dos desfechos clínicos, como reversão do choque e diminuição do tempo de uso de vasopressores. No entanto, a variabilidade nos resultados dos estudos destaca a necessidade de uma abordagem personalizada, considerando a gravidade da condição e as características individuais dos pacientes. Por outro lado, o impacto dos corticosteroides sobre a mortalidade a longo prazo ainda é controverso, com alguns estudos relatando benefícios moderados, enquanto outros não observam reduções significativas nas taxas de mortalidade. Além disso, os corticosteroides estão associados a potenciais efeitos adversos, como hiperglicemia e hipernatremia, reforçando a importância de uma monitorização rigorosa durante o tratamento.

A incorporação de novas tecnologias, como a inteligência artificial e o machine learning, apresenta uma oportunidade para otimizar a individualização da terapia com

corticosteroides, permitindo que os tratamentos sejam ajustados com maior precisão às necessidades dos pacientes e maximizando os benefícios enquanto minimizam os riscos.

Dada a complexidade do choque séptico e a variabilidade das respostas aos corticosteroides, mais estudos multicêntricos e randomizados são necessários para estabelecer diretrizes mais sólidas e definitivas. O aprimoramento das recomendações clínicas depende do avanço dessas pesquisas, que podem fornecer uma melhor compreensão dos mecanismos de ação dos corticosteroides e dos fatores que influenciam sua eficácia em diferentes subgrupos de pacientes com choque séptico.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

ALMEIDA, G. X.; MELO, N. F. S.; ZAGO, P. M. W. **Efeitos adversos decorrentes da terapia prolongada com corticosteroides.** PubSaúde, v. 14, p. 1–11, 2023. <https://doi.org/10.31533/pubsaude14.a441>

AMMAR, Mahmoud A.; AMMAR, Abdalla A.; WIERUSZEWSKI, Patrick M.; et al. **Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock.** *Annals of Intensive Care*, v. 12, n. 1, p. 47, dez. 2022. DOI 10.1186/s13613-022-01021-9. Disponível em: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-022-01021-9>. Acesso em: 10 jul. 2024.

ANNANE, Djillali et al. **Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock.** *The New England journal of medicine*, v. 378, n. 9, p. 809–818, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1705716>.

CHAUDHURI, Dipayan; NEI, Andrea M.; ROCHWERG, Bram;; et al. **Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia.** *Critical Care Medicine*, v. 52, n. 5, p. e219–e233, maio 2024. DOI 10.1097/CCM.0000000000006172. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000006172>. Acesso em: 12 jul. 2024.

FANG, Fang et al. **Association of corticosteroid treatment with outcomes in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis.** *JAMA internal medicine*, v. 179, n. 2, p. 213, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5849>

FONT, Michael D.; THYAGARAJAN, Braghadheeswar; KHANNA, Ashish K. **Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making.** *The Medical Clinics of North America*, v. 104, n. 4, p. 573–585, jul. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.02.011>. Acesso em: 11 jul. 2024.

FOSTER, Debra M.; KELLUM, John A. **Endotoxic Septic Shock: Diagnosis and Treatment.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 22, p. 16185, 10 nov. 2023. DOI 10.3390/ijms242216185. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/22/16185>. Acesso em: 10 jul. 2024.

LIANG, Huoyan et al. **Corticosteroids for treating sepsis in adult patients: A systematic review and meta-analysis**. *Frontiers in immunology*, v. 12, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.709155>>

LV, Qing-Quan et al. **Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: A randomized clinical trial**. *The American journal of emergency medicine*, v. 35, n. 12, p. 1810–1814, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.06.004>>.

LYU, Qing-Quan et al. **Effect of low-dose hydrocortisone therapy in adult patients with septic shock: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials**. *Journal of intensive care medicine*, v. 35, n. 10, p. 971–983, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0885066618803062>>.

MARIK, Paul E. **The role of glucocorticoids as adjunctive treatment for sepsis in the modern era**. *The Lancet. Respiratory medicine*, v. 6, n. 10, p. 793–800, 2018. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30265-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30265-0)>.

PIRRACCHIO, Romain et al. **Assessment of machine learning to estimate the individual treatment effect of corticosteroids in septic shock**. *JAMA network open*, v. 3, n. 12, p. e2029050, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29050>>.

POURMAND, Ali et al. **The controversial role of corticosteroids in septic shock**. *The American journal of emergency medicine*, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2019.04.045>>.

PRESCOTT, Hallie C.; SUSSMAN, Jeremy B. **Smarter use of corticosteroids in treating patients with septic shock**. *JAMA network open*, v. 3, n. 12, p. e2029323, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29323>>.

RHODES, Andrew et al. **Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016**. *Intensive care medicine*, v. 43, n. 3, p. 304–377, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>>.

SANTOS NETA, A. B. C.; CHAVES, A. C. H.; DIAS, L. R.; MASCARENHAS, I. R.; MACÊDO, I. M.; GUIZZETTI, M. I. A.; LACERDA, T. F.; MACHADO, L. C. D. S. **Relações da corticoterapia no tratamento do choque séptico**. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 1, p. 1324–1330, 2020. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n1-101>

VENKATESH, Balasubramanian et al. **Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock**. *The New England journal of medicine*, v. 378, n. 9, p. 797–808, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1705835>

VINCENT, Jean-Louis et al. **Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis**. *Critical care (London, England)*, v. 23, n. 1, p. 196, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>

YAO, Yang-Yang et al. **Are corticosteroids beneficial for sepsis and septic shock? Based**

on pooling analysis of 16 studies. *Frontiers in pharmacology*, v. 10, 2019. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.00714>