

## Artigo original

## Uso de corticosteróides sistêmicos nas pneumonias adquiridas na comunidade.

Systemic corticosteroids in community-acquired pneumonia.

Maira M. Rosolem<sup>1</sup>, Jorge I. F. Salluh<sup>1</sup>.

### RESUMO

A pneumonia comunitária (PAC) é a principal causa infecciosa de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI), em todo o mundo. O uso de corticosteróides em infecções graves foi descrito, há mais de 90 anos, em pacientes apresentando necrose hemorrágica da glândula supra-renal devido à meningococemia. Desde então, os corticosteróides vêm sendo propostos e, por vezes, utilizados como terapia adjuvante no tratamento de diversas outras infecções graves. Recentemente, estudos têm sugerido o uso de corticosteróides em pacientes com PAC grave e sepse, como tratamento adjunto, com o objetivo de reduzir a mortalidade. No presente artigo, revisamos os mecanismos de ação, resultados de recentes estudos clínicos e atuais recomendações para o uso de corticosteróides sistêmicos em pacientes com PAC grave.

**Descritores:** pneumonia, corticosteróides, medicina intensiva, ventilação mecânica, sepse.

### ABSTRACT

Community-acquired pneumonia is a major cause of admission to intensive care and is the leading infectious disease-related cause of death worldwide. Corticosteroids have been used in severe infections for more than 90 years initially in patients with adrenal hemorrhagic necrosis due to meningococemia. Corticosteroids have been proposed as adjunctive therapy in other severe infections. Recently, studies have suggested a role for corticosteroids in patients with pneumonia and severe sepsis aiming to reduce its associated mortality. In the present article we review proposed mechanisms of action, recent clinical studies and current recommendations for the use of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia.

**Keywords:** pneumonia, corticosteroids, intensive care, mechanical ventilation, sepsis.

### INTRODUÇÃO

As pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) são a principal causa infecciosa de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI), em todo o mundo, apresentando uma mortalidade que varia de 22% a 54%.<sup>1</sup> Recentemente, estudos têm sugerido o uso de corticosteróides em pacientes com PAC grave, como tratamento adjunto, com o objetivo de reduzir a resposta inflamatória sistêmica, a frequência e gravidade das disfunções orgânicas e, conseqüentemente, a mortalidade.<sup>2</sup> O uso de corticosteróides em infecções graves foi descrito, há mais de 90 anos, por Friederichsen, em pacientes pediátricos com púrpura *fulminans*, apresentando necrose hemorrágica da glândula supra-renal devido à meningococemia.<sup>17</sup> Desde então, os corticosteróides vêm sendo propostos e, por vezes, utilizados como terapia adjunta no tratamento de diversas outras infecções graves, tais como meningite por

*H. influenzae* e *S. pneumoniae*, herpes zoster, tuberculose (com comprometimento oftalmológico, de meninge e pericárdio), síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) e pneumonia por *Pneumocystis*.

Diversos biomarcadores, tais como citocinas pró-inflamatórias e hormônios adrenocorticais, têm sido implicados como determinantes da gravidade e do prognóstico de pacientes com sepse. Concentrações elevadas de citocinas com IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e cortisol refletem mudanças complexas na resposta imune a microorganismos, e estão associadas à alteração do sistema endócrino descrita em pacientes críticos com infecção grave.<sup>5</sup> Neste sentido, diversos estudos têm mostrado que o tratamento com doses moderadas de corticosteróides pode influenciar a *downregulation* de citocinas inflamatórias, e acelerar a resolução da resposta inflamatória sistêmica associada à doença aguda grave.<sup>4</sup> Dentre os mecanismos fisiopatológicos

1. Centro de Tratamento Intensivo, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil..

Não há conflito de interesse.

**Endereço para correspondência:** Rosana Alves: Jorge I. F. Salluh. Instituto Nacional de Câncer, Centro de Tratamento Intensivo, 10º andar, Praça Cruz Vermelha, 23, CEP: 20230-130, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Telefone: +55 21 2506 6120 Fax: +55 21 2294 8620 E-mail: jorgesalluh@yahoo.com.br..

propostos para justificar o potencial benefício de corticosteróides em pacientes com PAC grave, postulam-se ao menos dois: imunomodulação e tratamento da insuficiência adrenal.<sup>4,6</sup>

### O PAPEL DA FUNÇÃO ADRENAL

A exposição do hospedeiro a diversos estímulos nocivos resulta em uma resposta coordenada e estereotipada, com o objetivo de restaurar a homeostase do indivíduo e possibilitar sua sobrevivência. Esta resposta é mediada primariamente pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, assim como pelo sistema simpático-adrenal.<sup>4</sup> A ativação deste eixo resulta no aumento da secreção do fator de liberação da corticotropina (CRF) pelo hipotálamo, estimulando a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise anterior. O ACTH, por sua vez, irá estimular a produção de glicocorticóides (cortisol) pela zona glomerulosa do córtex da adrenal. O aumento da produção de cortisol apresenta múltiplos efeitos metabólicos, cardiovasculares e imunes, com o objetivo de restaurar a homeostase durante o stress. Além disso, a ativação do sistema simpático-adrenal resulta na secreção de epinefrina e norepinefrina, pela medula adrenal, e aumenta a produção de citocinas inflamatórias, como a IL-6.<sup>4</sup>

Pacientes críticos apresentam uma resposta inflamatória exagerada; neste cenário, a produção endógena de corticosteróides e o grau de responsividade das adrenais podem ser inadequados, configurando insuficiência de corticosteróide relativa.<sup>2,12,15</sup> A insuficiência de corticosteróides, relacionada à doença crítica (CIRCI), é definida como uma atividade inadequada dos corticosteróides para a gravidade da doença do paciente,<sup>3</sup> embora tal fato ainda seja normalmente teórico, sem que haja um ponto de corte de cortisol basal fixo que possa ser definido para todos os casos (Tabela 1).<sup>16</sup> O diagnóstico da CIRCI é baseado em dois métodos: dosagem do cortisol total (<10mcg/dL) ou elevação <9mcg/dL de cortisol após o teste da cortrosina (administração de 250mcg ou 1mcg de ACTH sintético).

Tabela 1- Pontos de corte de cortisol total associados à significância clínica.

Pontos de corte	LR	95%CI
<b>CIRCI provável</b>		
Cortisol basal < 10µg/dL	∞	
delta cortisol < 9µg/dL	8,46	1,19-60,25
delta cortisol livre < 2µg/dL	9,5	1,05-9,54
cortisol basal < 10µg/dL ou delta cortisol < 9µg/dL	10,3	1,47-72,27
cortisol livre basal < 0,8µg/dL ou delta < 2µg/dL	3,62	1,22-10,73
<b>CIRCI menos provável</b>		
delta cortisol ≥ 16,8µg/dL	0,36	0,15-0,87
cortisol pós-ACTH > 44µg/dL	0,65	0,17-0,99

Através de um estudo de corte retrospectivo, Salluh et al avaliaram os níveis de cortisol e a prevalência de insuficiência adrenal em pacientes apresentando PAC grave.<sup>2</sup> Neste estudo, foi observada uma elevada

frequência de insuficiência adrenal (65%) em paciente com PAC grave. Este diagnóstico foi baseado somente no cortisol basal, e não em teste da cortrosina ou no cortisol livre. Entretanto, este estudo não mostrou diferenças, em relação ao prognóstico de pacientes, quanto ao uso de corticosteróides ou nível de cortisol. Tal fato pode ser explicado pelo desenho do estudo e pelo seu pequeno tamanho amostral.<sup>2</sup>

Posteriormente, nosso grupo avaliou, de modo prospectivo, os níveis de cortisol em pacientes com PAC grave, internados em UTI. Neste estudo, foram observadas, com elevada frequência, alterações na resposta adrenal, que foram associadas à gravidade da doença e ao prognóstico. O número de paciente preenchendo critérios para CIRCI também foi elevado (40,2%), porém, não foi relacionado a prognóstico. Neste estudo, o critério para CIRCI foi baseado no cortisol basal <10mcg/dL ou no teste da cortrosina positivo. Além disso, foi observado também que o nível de cortisol nos pacientes não-sobreviventes foi maior, demonstrando seu papel como bom preditor de prognóstico, quando comparado a escores de gravidade (APACHE II, CURB-65, SOFA) e marcadores (proteína C reativa, contagem de leucócitos) habitualmente empregados.<sup>5</sup>

Sabe-se que cerca de 90% do cortisol circulante está ligado à globulina de ligação ao corticosteróide (CGB), com <10% em sua forma livre (forma ativa biologicamente).<sup>3</sup> Durante a doença aguda grave, particularmente na sepse, os níveis da CGB diminuem até cerca de 50%, resultando em um aumento significativo da percentagem de cortisol livre. Portanto, a dosagem do cortisol total pode não refletir com acurácia a fração livre, podendo levar a um subdiagnóstico da CIRCI. Neste sentido, Christ-Crain et al desenvolveram um método de avaliação simples e direto do cortisol livre, para avaliar se o teste da cortrosina reflete realmente a resposta adrenal ao estresse cirúrgico. Neste estudo, os níveis de cortisol total demonstraram aumento semelhante com o estresse cirúrgico, quando comparados à estimulação pelo ACTH, contudo o incremento do cortisol livre foi menos pronunciado com a estimulação pelo ACTH. Desta forma, é discutível se o cortisol total em resposta ao ACTH reflete a reserva máxima do eixo-hipotálamo-hipófise com acurácia. Os autores propõem que a mensuração do cortisol livre pode refletir os níveis de cortisol circulante e ativo com maior acurácia, se comparado ao cortisol total. Este aspecto, relativo ao diagnóstico de disfunção adrenal em pacientes gravemente enfermos, tais como aqueles com PAC grave, permanece alvo de controvérsia. Isto ocorre sobretudo se considerarmos que, ao avaliar especificamente pacientes com PAC, a performance para predição de mortalidade do cortisol total foi superior a do cortisol livre, o que reflete, não necessariamente seu papel na avaliação de insuficiência adrenal, mas ressalta seu uso como biomarcador.<sup>9</sup>

## ESTUDOS CLÍNICOS EM PAC GRAVE

Atualmente, poucos estudos têm avaliado a função adrenal em pacientes com PAC. Além disso, a maioria dos pacientes destes estudos apresenta PAC leve a moderada, restando apenas uma pequena percentagem que necessita de admissão na UTI.<sup>5</sup> Salluh *et al* realizaram uma revisão sistemática na qual identificaram e revisaram 4 estudos (três estudos controlados randomizados e um estudo de coorte retrospectivo) sobre a utilização de corticosteróides na PAC grave (Tabela 2). Em dois estudos<sup>18,19</sup> foi observada uma redução significativa da morbidade e da mortalidade em pacientes tratados com corticosteroide sistêmico, quando utilizado por período prolongado (>7 dias). Confalonieri *et al.* realizaram um estudo randomizado, multicêntrico, com

46 pacientes, em que foi observada uma redução da mortalidade hospitalar (30% vs 0%; p= 0,009) com a administração de hidrocortisona venosa, durante 7 dias.<sup>18</sup> Garcia e Vidal *et al.*, numa coorte retrospectiva, com 308 pacientes, concluíram, através de análise multivariada, que os corticosteróides estiveram associados à redução da mortalidade hospitalar (OR=0,29; 95%IC, 0,11-0,73).<sup>19</sup> Além disso, estes 2 estudos foram os únicos a mostrar redução do tempo de hospitalização associada ao uso de corticosteróides.<sup>18,19</sup> Entretanto, a dose e duração ideal da terapia com corticosteróides ainda permanece indefinida, estando contudo evidente que durações curtas (<5 dias) e, em especial, o uso de doses elevadas parecem estar associados a ausência de benefícios, ou mesmo a um excesso de efeitos adversos.<sup>6</sup>

Tabela 2 - Estudos clínicos que avaliaram o papel dos corticosteróides sistêmicos em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade grave.

Referencia	Desenho do estudo	Tamanho Amostral	Seleção de pacientes	Corticosteróides (dose e duração)	Desfechos
Marik, <i>et al.</i>	Estudo randomizado controlado, unicêntrico	30	PAC grave	Dose única (300mg/hidrocortisona)	Não alterou mortalidade Não influenciou níveis de TNF- $\alpha$
Confalonieri, <i>et al.</i>	Estudo randomizado placebo controlado e multicêntrico	46	PAC grave	Dose moderada (240mg/d hidrocortisona) durante 7 dias	Melhora da sobrevida Redução do tempo de hospitalização Redução MODS/PCR
Mikami, <i>et al.</i>	Estudo randomizado <i>open label</i> controlado	31	PAC moderada e grave	Dose moderada (40mg/d prednisolona) por 3 dias	Redução no tempo de antibiótico Rapidez na normalização dos sinais vitais Não alterou mortalidade Redução de PCR
Garcia-Vidal, <i>et al.</i>	Coorte retrospectiva	308	PAC grave	Dose moderada (média 48mg/d metilprednisolona) por 11 dias	Melhora da sobrevida Redução de tempo de hospitalização

PAC = pneumonia adquirida na comunidade; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa; MODS = escore de disfunção

Outro aspecto importante, avaliado por alguns estudos, foi o impacto dos corticosteróides na resposta inflamatória e na disfunção orgânica. Mikami *et al.* realizaram um estudo prospectivo randomizado controlado, em pacientes com PAC com indicação de internação hospitalar.<sup>7</sup> Pacientes em UTI foram excluídos desse estudo. O desfecho primário foi o tempo de permanência hospitalar e o desfecho secundário, a duração do tra-

tamento com antibióticos e o tempo de normalização dos sinais vitais. Pacientes em uso de corticosteróides em doses baixas apresentaram redução na duração do tratamento antimicrobiano e maior rapidez na normalização dos sinais vitais, quando comparados ao grupo controle. Este estudo avaliou apenas uma pequena coorte de pacientes (n = 31), em um único centro, e não demonstrou diferenças significativas em mortalidade.<sup>7</sup>

Além disso, este foi o único estudo que avaliou a função adrenal em um subgrupo de pacientes, constatando uma prevalência de CIRCI de 43%.

Marik *et al.*, em um estudo prospectivo multicêntrico, com 30 pacientes, avaliaram o impacto da terapia com corticosteróides, em dose única, na resposta inflamatória e mortalidade dos pacientes com PAC grave. Além de não terem observado qualquer diferença na mortalidade, também não conseguiram mostrar impacto nos níveis de TNF- $\alpha$ .<sup>20</sup> Outros dois estudos avaliaram o efeito imunomodulador dos corticosteróides.<sup>7,18</sup> Nestes estudos, foi observada uma redução mais acentuada dos níveis de proteína C reativa (PCR), nos pacientes tratados com corticosteróides. Confalonieri *et al.* também demonstraram que pacientes em uso de corticosteróides apresentaram uma redução significativa do escore de disfunção orgânica múltipla (MODS), em relação ao grupo placebo.<sup>18</sup>

O aumento do risco de infecção nosocomial e de outros efeitos adversos, tais como distúrbios eletrolíticos e hiperglicemia, são plausíveis, quando se administra corticosteróides a indivíduos com infecções graves. Do ponto de vista da segurança, embora não tenham sido sistematicamente investigados nestes estudos, não foi observado aumento dos efeitos adversos dos corticosteróides (miopatia, hiperglicemia e infecções nosocomiais).<sup>6</sup>

## CONCLUSÕES

Atualmente, a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é uma das formas de PAC com etiologia bem definida, onde sabemos que o uso de corticosteróides diminui a mortalidade, de maneira significativa.<sup>14</sup> En-

tretanto, estudos têm falhado em demonstrar, de maneira inequívoca, o benefício dos corticosteróides na PAC grave.<sup>6</sup> Uma explicação para tal fato é o pequeno tamanho amostral dos estudos e a heterogeneidade deste grupo de pacientes.<sup>13</sup>

É imprescindível destacar que, uma vez que se opte pela terapia com corticosteróides, algumas medidas importantes devem ser implementadas, tais como: avaliação e controle glicêmico, abstenção de sedação excessiva/uso de bloqueadores neuromusculares e medidas de prevenção de infecções nosocomiais.<sup>11</sup> Com isto, poderíamos equilibrar os potenciais benefícios dos corticosteróides com a limitação de seus efeitos adversos graves.<sup>12</sup> Em relação à avaliação da função adrenal, através dos estudos citados acima, pode-se concluir que a dosagem do cortisol total e o teste da cortrosina são ferramentas dispensáveis para o diagnóstico de CIRCI, e, portanto, não devem ser utilizadas de rotina para estratificar qual paciente será beneficiado da corticoterapia.<sup>13</sup> Consideramos que maiores estudos prospectivos randomizados são necessários, para determinar claramente as vantagens e desvantagens do uso de corticosteróides na PAC grave, e identificar com maior precisão o subgrupo de pacientes que se beneficia do uso de corticosteróides sistêmicos. Contudo, o uso de corticosteróides, em doses moderadas, está recomendado na maioria dos casos de PAC grave, apresentando choque séptico refratário a reposição de fluidos. Insuficiência respiratória grave ou progressão de disfunção orgânica, à despeito da administração adequada de antibióticos, são propostas como indicações, entretanto a força da evidência por trás desta recomendação ainda é insuficiente para torná-la uma terapia adjuvante padrão.

## REFERÊNCIAS

- Gorman SK, Slavik RS, Marin J. *Ann Pharmacoth* 2007;41(7):1233-7.
- Salluh JI, Verdeal JC, Mello GW, et al. Cortisol levels in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intens Care Med* 2006;32(4):595-8.
- Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009;135:181-93.
- Annane D, Meduri GU. Corticosteroids for community-acquired pneumonia: time to act! *Crit Care* 2008;12(4):166.
- Salluh JF, Bozza FA, Soares M, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia. Impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008;134:947-54.
- Salluh JF, Póvoa P, Soares M, et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care* 2008;12:R76.
- Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung* 2007;185:249-55.
- Christ-Crain M, Jtla S, Wildmer I, et al. Measurement of serum free cortisol shows discordant responsivity to stress and dynamic evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1729-35.
- Christ-Crain M, Stolz D, Jtla S, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(9):913-20.
- Meduri GU, Golden E, Freire AX. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63.
- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- Marik PE, Pastores SM, Annane D. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36(6):1937-49.
- Salluh J, Póvoa P, Bozza F, et al. Current perspectives for the use of corticosteroids in sepsis: patient selection is the key. *Therapy* 2008;5(6):797-800.
- Briel M, Bucher HC, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(3):CD006150.
- Annane D, Bellissant E. Prognostic value of cortisol response in septic shock. *JAMA* 2000;284(3):308-9.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361(9372):1881-93.
- McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1034-46.
- Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(3):242-8.
- Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, et al. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2007;30:951-6.
- Marik P, Kraus P, Sribante J, et al. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest* 1993;104:389-92.