

ARTIGOS COMENTADOS AMIB

Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock.

Annanne et al

N Engl J Med 2018;378:809-18

A discussão acerca da administração de corticoesteróides no manejo do paciente com choque séptico persiste há décadas, sempre provocando inúmeras controvérsias. Recentemente, foi publicado o estudo APROCCHSS alvo de nosso comentário aqui publicado.

O estudo APROCCHSS foi um ensaio clínico randomizado, envolvendo pacientes com choque séptico há menos de 24 horas, com SOFA escore de 3 ou 4 em pelo menos dois sistemas, com uso de vasopressor acima de 0,25 microgramas/kg/min por pelo menos 6 horas. O estudo incluiu um total de 1.241 pacientes. Inicialmente, o trabalho envolvia quatro grupos, pois um deles utilizava drotrecogina alfa isoladamente. Porém, após a retirada da droga do mercado, mantiveram-se apenas os grupos Placebo e Hidrocortisona/Fludrocortisona, esses administrados por 07 dias (Hidrocortisona - 50 mg 6/6h + Fludrocortisona - 50 mcc 1x ao dia).

A população foi composta de pacientes graves com SAPSII: 56 + 19; SOFA: 12 + 3; 91,8% sob ventilação mecânica invasiva; 27,6% com necessidade de terapia renal substitutiva; dose média de noradrenalina de 1,08 + 1,63 mcg/Kg/min; e adrenalina (n = 111) em dose de 2,01 + 4,88 mcg/Kg/min O desfecho primário foi a mortalidade em 90 dias, a qual foi menor no grupo intervenção em relação aos que receberam placebo (43% vs 49,1%, RR 0,88, IC95% 0,78-0,99, NNT 16, p=0,03).

Entre os desfechos secundários, verificou-se uma resolução mais rápida do choque (mais dias livres de uso de drogas vasoativas: 5 + 11 vs 17 + 11, p <0,001); maior taxa de alta da UTI (41% vs 35,4%, p=0,04); hospitalar (45,3% vs 39%, p=0,02); menor mortalidade em 180 dias (52,5% vs 46,6%, p=0,04); com mais dias livres de disfunção orgânica em 28 dias (12 + 11 vs 14 + 11, p=0,003). Não houve diferença entre os grupos quanto a mortalidade em 28 dias (p=0,06) e dias livres de ventilação (p=0,07).

Entre os eventos adversos aferidos, o grupo intervenção teve maior incidência de hiperglicemia em relação ao grupo placebo (89,1% vs 83,1%, p=0,002) e mais dias com eventos de hiperglicemia (4,3 + 2,5 dias vs 3,4 + 2,5 dias, p<0,001). Não houve diferença de eventos graves (p=0,08); eventos hemorrágicos (p=0,46); hemorragia digestiva (p=0,56); um ou mais episódios de superinfecção (p=0,3); novo evento séptico (p=0,31); novo choque séptico (p=0,54). Entretanto, houve tendência a aumento de sequelas neurológicas.

Contextualização no conhecimento atual

Os resultados encontrados apontaram um benefício significativo da associação da hidrocortisona e fludrocortisona ao tratamento do paciente com choque séptico. Entretanto, estudos prévios mostram resultados contraditórios.

- Annane et al (2002, PMID: 12186604) n = 300 pacientes. Intervenção: hidrocortisona, 50 mg IV a cada 6 horas + fludrocortisona, 50 mcc via oral por dia por sete dias. Resultados principais - Redução de letalidade no grupo não respondedor ao teste de corticotrofina submetido à intervenção: 63% vs 53%, RR 0,67, IC95% 0,47-0,95, p=0,02) bem como maior taxa de retirada de

vasopressor em 28 dias (57% vs 40%, RR 1,91, IC95% P = .001), sem aumento em eventos adversos.

- CORTICUS (2008, doi: 10.1056/NEJMoa071366) n = 499 pacientes. Intervenção: hidrocortisona 50 mg IV a cada 06 horas nos 05 primeiros dias, 50 mg de 12/12h dos dias 6 a 8 e 50 mg ao dia dos dias 09 ao 11. Resultados principais - Não houve diferença de mortalidade em 28 dias, tanto nos não-respondedores a corticotrofina (39,2% no grupo intervenção vs 36,1% no grupo placebo, p=0,69), como nos respondedores (28,8% no grupo intervenção vs 28,7% no grupo placebo, p=1,00, mas houve reversão mais rápida do choque, de forma independente da resposta ao teste de corticotrofina. Também houve maior risco de superinfecção (RR 1,27 IC95% 0,96-1,68), sepse (RR 2,97 IC95% 0,61-14,59), choque séptico (RR 2,78 IC85% 1,02-7,58) e maior incidência de hiperglicemia no grupo intervenção.

- ADRENAL (2018, doi: 10.1056/NEJMoa1705835) n = 3.800 pacientes. Intervenção: hidrocortisona - 200 mg em infusão contínua IV. Resultados principais - Sem diferença significativa de letalidade em 90 dias (grupo intervenção 27,9% vs 28,8% no grupo placebo, OR 0,95 IC95% 0,82-1,1, p=0,5), com resolução mais rápida do choque (1,32 IC95% 1,23-1,41, p<0,001), menor tempo de ventilação mecânica (6 dias vs 7 dias, RR 1,13 IC95% 1,05-1,22, p<0,001) de internação em UTI (10 vs 12 dias, RR 1,14 IC95% 1,06-1,23, p<0,001) e menos hemotransfusão (37% vs 41,7%, RR 0,82 IC95% 0,72-0,94, p=0,004) no grupo intervenção.

Pontos para discussão

1. Até que ponto as populações desses estudos divergem, com base nos critérios de inclusão? Os pacientes do braço placebo do estudo ADRENAL, em comparação com os pacientes do APROCCHSS, tiveram menor letalidade 28,8% vs 49,1.
2. O fato do maior estudo não mostrar benefícios em letalidade deveria amparar a não utilização de corticoides? Ou na população específica do estudo APROCCHSS deveríamos usar? Somente nela?
3. A segurança do uso está claramente demonstrada ou ainda persistem dúvidas?
4. O uso de fludocortisona é necessário?