



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MANUEL JOSÉ GONÇALVES LEMOS

***Corticoterapia no Choque Séptico Refractário – Perspectiva em  
2019: Revisão Sistemática e Meta-análise***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTENSIVA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PAULO JORGE COIMBRA MARTINS

HELENA MARGARIDA DE MIRANDA LEMOS ROMÃO DONATO

MARÇO/2020



## **Dedicatória**

*Ao meu avô,  
que não viveu para ler este trabalho.*

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, aos meus irmãos e meia-irmã, aos meus avós, ao Nuno, aos meus padrinhos, aos meus amigos de sempre e aos meus amigos com quem partilhei estes anos de crescimento, aprendizagem e convívio, o meu muito obrigado.

Um especial obrigado ao Professor Doutor Paulo Jorge Coimbra Martins e à Doutora Helena Margarida de Miranda Lemos Romão Donato, pela orientação deste trabalho e pela disponibilidade e compreensão que sempre mostraram, e ao Professor Doutor Francisco José Santiago Fernandes Amado Caramelo e à Professora Doutora Bárbara Cecília Bessa dos Santos Oliveiros Paiva, pela ajuda inestimável na análise estatística e sem a qual este trabalho seria indubitavelmente mais pobre.

## Sumário

Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Métodos.....	11
Resultados.....	14
Discussão.....	29
Conclusão.....	38
Referências .....	40
Anexos.....	43

## Resumo

Introdução: O choque séptico é uma entidade clínica resultante do agravamento da sépsis e tem uma taxa de mortalidade intra-hospitalar estimada entre 30% e 50%. O seu mecanismo fisiopatológico cursará com insuficiência adrenal relativa, o que sugere um potencial benefício no tratamento destes doentes com corticosteróides. Neste sentido, têm sido realizados vários estudos com o intuito de testar esta hipótese. Contudo, os resultados entre estudos têm sido díspares, de tal forma que a edição mais recente da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) indica a sua utilização apenas no choque séptico refractário a fluidoterapia e vasopressores, com baixo grau de evidência. Com o objectivo de determinar os factores responsáveis pela disparidade verificada, fez-se esta revisão sistemática e meta-análise.

Métodos: Nas bases de dados PubMed / MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e ClinicalTrials.gov, foram pesquisados ensaios clínicos aleatorizados (RCTs) que comparam o uso de corticosteróides com o placebo em populações adultas em choque séptico refractário a fluidoterapia e aos vasopressores. Foram registadas várias características relativas aos estudos em si e às populações, por meio de tabelas próprias desenhadas para o efeito. Foi feita uma meta-análise e meta-regressão sobre algumas dessas características e uma análise qualitativa sobre as restantes.

Resultados: Foram identificados 10 RCTs, que compreendem uma população total de 6496 doentes. Três estudos indicam haver redução da mortalidade com a utilização de hidrocortisona e sete indicam não haver. A análise estatística revela não existir benefício no uso da hidrocortisona na redução da mortalidade aos 28 dias quando considerado um intervalo de confiança (IC) a 95% ( $odds-ratio = 0,91$  (IC95% = [0,81; 1,01])) passando a existir quando considerado um intervalo de confiança a 90%. Revela, também, uma taxa de mortalidade aos 28 dias maior no grupo de estudos a favor da redução da mortalidade com a toma de corticosteróides (grupo A) comparativamente ao grupo dos estudos contra (grupo B), se bem que sem significância estatística (41% vs 38% no grupo de tratamento (GT) e 53% vs 33% no grupo placebo (GP)). Vários factores indiciam maior gravidade de doença nos doentes do primeiro grupo.

Conclusão: Verifica-se a existência de um estado clínico mais grave entre os doentes dos estudos do primeiro grupo relativamente aos doentes do segundo. O estado clínico parece ser o factor dominante responsável pela diferença de resultados relativamente ao efeito da hidrocortisona na mortalidade observada entre estudos dos dois grupos, na medida em que

um estado mais grave se associa a maior redução da mortalidade com o uso de hidrocortisona.

**Palavras-chave:** Choque Séptico/tratamento farmacológico; Corticosteróides; Mortalidade

## **Title**

Corticotherapy in Refractory Septic Shock – Perspective in 2019: a Systematic Review and Meta-analysis

## **Abstract**

Introduction: Septic shock is a clinical entity resulting from worsening sepsis and has an estimated in-hospital mortality rate between 30% and 50%. Its pathophysiological mechanism will develop with relative adrenal insufficiency, which suggests a potential benefit in the treatment of these patients with corticosteroids. In this sense, several studies have been carried out in order to test this hypothesis. However, the results between studies have been mixed, so that the most recent edition of the Surviving Sepsis Campaign (SSC) indicates its use only in septic shock refractory to fluid therapy and vasopressors, with a low degree of evidence. In order to determine the factors responsible for the verified disparity, this systematic review and meta-analysis was carried out.

Methods: In the PubMed / MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and ClinicalTrials.gov databases, randomized clinical trials (RCTs) comparing the use of corticosteroids with placebo in adult populations in septic shock refractory to fluid therapy and vasopressors were searched. Various characteristics related to the studies themselves and to the populations were recorded, using tables designed for this purpose. A meta-analysis and meta-regression were performed on some of these characteristics and a qualitative analysis on the others.

Results: 10 RCTs were identified, comprising a total population of 6496 patients. Three studies indicate that there is a reduction in mortality with the use of hydrocortisone and seven indicate that there is not. The statistical analysis reveals that there is no benefit in the use of hydrocortisone in reducing mortality at 28 days when considering a 95% confidence interval (IC) (odds-ratio = 0.91 (95% IC = [0.81; 1.01])) but it comes into existence when a 90% confidence interval is considered. It also reveals a higher 28-day mortality rate in the study

group favoring the reduction of mortality with the use of corticosteroids (group A) compared to the group of studies against (group B), although without statistical significance (41 % vs 38% in the treatment group (GT) and 53% vs 33% in the placebo group (GP)). Several factors indicate greater severity of illness in patients in the first group.

Conclusion: There is a more severe clinical condition among patients in studies in the first group compared to patients in the second. Clinical status seems to be the dominant factor responsible for the difference in results regarding the effect of hydrocortisone on mortality observed between studies of the two groups, as a more severe condition is associated with a greater reduction in mortality with the use of hydrocortisone.

**Keywords:** Adrenal Cortex Hormones; Shock, Septic/drug therapy; Mortality

## Introdução

O choque séptico é uma entidade clínica resultante do agravamento da sépsis e tem uma taxa de mortalidade intra-hospitalar estimada entre 30% e 50%, consoante a experiência e capacidades do centro de tratamento (1). Com uma incidência de 5% a 19% em doentes críticos (2), é a principal causa de morbidade e mortalidade nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (3). Por sua vez, em dois grandes ensaios clínicos aleatorizados (RCTs) de 2018, o choque séptico refractário a fluidoterapia e vasopressores mostrou uma mortalidade aos 90 dias de 28,8% (4) e de 49,1% (5) nos doentes do grupo placebo.

A definição de choque séptico tem variado ao longo dos anos e de local para local. Foi apenas em 1991 e 1992 que se gerou e publicou a primeira definição por consenso (6). Esta definia o choque séptico como um estado de disfunção cardiovascular associada a infecção e inexplicada por outras causas.

O terceiro e mais recente consenso sobre a matéria (Sepsis-3) (7), define choque séptico como um subconjunto da sépsis no qual anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas são substancialmente graves para aumentar a mortalidade. Esta definição é acompanhada de critérios clínicos que permitem a identificação dos doentes em choque séptico. Estes são, sépsis concomitante com hipotensão persistente requerendo fluidoterapia e vasopressores para manter uma tensão arterial média  $\geq 65$  mmHg e com níveis séricos de lactato  $>2$  mmol/L (18 mg/dL), apesar de ressuscitação de volume adequada. A presença destes critérios aumentará a mortalidade da sépsis inicial em 40%.

O mecanismo responsável pela progressão da sépsis para choque séptico ainda não está seguramente esclarecido mas pensa-se que passará, entre outras coisas, pela disrupção da resposta do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal (HPA) à infecção grave (8). Essa disrupção é causada por vários mecanismos como, por exemplo, a necrose das glândulas supra-renais ou a diminuição da síntese de GRH/ACTH. Daqui, resulta um estado de supressão adrenal secundário à doença crítica, designado por insuficiência adrenal relativa (*relative adrenal insufficiency*) ou insuficiência corticosteróide relacionada com a doença crítica (*critical illness-related corticosteroid insufficiency*) (9).

Os corticosteróides desempenham um papel fundamental na manutenção da tensão arterial. Pela ligação aos receptores de mineralocorticóides existentes no rim, eles promovem a retenção de sódio e água. Para além disso, eles aumentam a resposta contráctil vascular aos agonistas  $\alpha$ -1 (8), regulam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentam a contractilidade cardíaca e diminuem a frequência cardíaca (9). Também têm efeitos anti-inflamatórios pela diminuição da actividade do NF- $\kappa$ B e inactivam a sintase de óxido nítrico (iNOS) no córtex renal, prevenindo a ocorrência de lesões por hipoxia (8).



A hidrocortisona foi introduzida pela primeira vez na prática clínica por Philip Hench em 1950 e, em 1951, os esteróides foram utilizados pela primeira vez na gestão da sépsis em doentes com infecções pós-estreptocócicas (9). Daí em diante, a sua utilização adquiriu uma aceitação crescente até que, na década de 1980, a administração de metilprednisolona em altas doses levou a um excesso de mortalidade e morbilidade, conduzindo ao abandono da utilização de corticosteróides na década de 1990. Ainda nessa década, a descoberta da implicação que a sépsis tem sobre o eixo HPA levou à realização de estudos como os de Bollaert *et al* (10) e de Briegel *et al* (11), que vieram mostrar uma reversão mais precoce do choque séptico ou da necessidade de vasopressores e iniciar uma nova era de utilização de corticosteróides.

Desde então, foram feitos vários estudos prospectivos randomizados e controlados com metodologia semelhante que mostraram resultados díspares entre si no que concerne à mortalidade (12,13), gerando polémica em torno do tema. Estes resultados levaram a que a última edição da SSC, publicada em 2017, viesse recomendar, com baixo grau de evidência, o seu uso na gestão de doentes em choque séptico refractário ao tratamento com vasopressores (14). Em 2018, a publicação dos estudos de Venkatesh *et al* (4) e Annane *et al* (5), vieram vincar a polémica existente. As revisões sistemáticas realizadas em 2018 sobre estes estudos são, também elas, discrepantes (3,15,16). No entanto, existe um consenso em que os corticosteróides melhoram a hemodinâmica dos doentes em choque séptico (17), diminuem a necessidade de vasopressores, diminuem o tempo de entubação e revertem o choque mais rapidamente (14).

Isto levanta a seguinte questão: Se os corticosteróides melhoram o estado hemodinâmico do doente e revertem o choque mais rapidamente, o que explica a diferença na redução da mortalidade entre os vários estudos?

Para responder a esta questão, foram feitos vários trabalhos de cariz diverso. Annane *et al* realizou, em 2006, uma análise *post-hoc* ao estudo Ger-Inf-05 (18), onde comparou os *outcomes* dos doentes em choque séptico com e sem síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) e que mostrou uma diminuição da mortalidade aos 28 dias e à alta da UCI e hospitalar nos doentes com SDRA e não responsivos ao teste da corticotropina (ACTH), traduzindo insuficiência supra-renal funcional. No entanto, é referido que não se deve concluir que a melhoria dos *outcomes* se deve à resolução da SDRA, pois a população sem SDRA é muito pequena e não permite fazer essa comparação, estando os *outcomes* mais provavelmente associados à resolução do choque séptico e ao facto de os doentes serem responsivos à corticotropina ou não. Estudos mais recentes vieram mostrar que o teste da corticotropina não tem utilidade clínica, assumindo-se que a generalidade dos doentes em choque séptico refractário tem uma insuficiência supra-renal funcional (14).

Em 2009, Russell *et al* publicam uma análise *post-hoc* sobre o estudo VASST (19) onde mostram que o tratamento com vasopressina e hidrocortisona se associa de forma estatisticamente significativa com uma redução da mortalidade aos 28 dias e aumento dos dias de vida livres de choque, falência renal e ventilação quando comparado com o tratamento com norepinefrina e hidrocortisona.

Depois do estudo de Annane *et al*, o estudo com maior impacto é o CORTICUS (2011), pelo número de doentes incluídos e pelo resultado contraditório ao de Annane *et al*, mas com diferenças importantes no início da terapêutica (mais tardia) e na gravidade dos doentes incluídos no estudo (menos graves), levantando questões acerca dos benefícios da terapêutica de substituição nesta população de doentes.

Em 2019, Venkatesh *et al* realizam uma análise *post-hoc* ao seu estudo ADRENAL em que comparam a mortalidade dos grupos de doentes tratados com hidrocortisona que cumpriam os critérios da Sepsis-3 para choque séptico ou os critérios utilizados no estudo APROCCHSS com os seus respectivos grupos placebo (20). Deste estudo concluíram que não existe diferença estatisticamente significativa na mortalidade aos 90 dias entre os grupos de intervenção e os seus respectivos grupos placebo. No entanto, verifica-se uma descida do risco absoluto de mortalidade no grupo de intervenção que satisfaz os critérios do estudo APROCCHSS em 3,6% quando comparado com o seu placebo, levando os autores a afirmar que, apesar de não existir uma diferença estatisticamente significativa na diminuição da mortalidade, existe uma diminuição clinicamente significativa.

Foram, também, publicados trabalhos de comparação directa entre dois estudos, como, por exemplo, o trabalho de Ritzel *et al* de 2018 (21), onde estes comparam o ADRENAL com o APROCCHSS e concluem que doentes em estado mais grave beneficiarão mais de tratamento com hidrocortisona e que, provavelmente, a fludrocortisona não trará benefício para uma dose de 200 mg/dia de hidrocortisona.

Num estudo retrospectivo de coorte publicado em 2016, Song *et al* (22) realizam uma análise multivariada de uma população de doentes em choque séptico tratados segundo as orientações da SSC a fim de determinarem factores de risco para mortalidade. Nele, determinam que uma taxa de filtração glomerular estimada baixa é um factor de risco independente para a mortalidade aos 7 dias, que um *score Acute Physiology and Acute Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) alto é um factor de risco independente para a mortalidade aos 28 dias e que um nível de lactato sérico alto é factor de risco para ambas.

Existem ainda outros RCTs sobre doses, forma de administração ou duração do tratamento que podem ser orientadores na resposta a esta questão.

No entanto, todos estes trabalhos são dirigidos a aspectos particulares das populações, do tratamento ou do protocolo dos estudos, carecendo de uma abrangência tanto ao nível das variáveis como do número de estudos.

Assim, com este trabalho, propõe-se uma abordagem diferente. Propõe-se uma comparação das principais variáveis que poderão condicionar a mortalidade entre os RCTs publicados sobre o tema, no contexto de uma revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão.

## **Métodos**

Esta revisão sistemática e meta-análise foram feitas segundo as orientações da *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (23,24). No entanto, não se procedeu à realização de um protocolo nem da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

### *Crítérios de inclusão*

Os estudos foram seleccionados de acordo com os seguintes critérios:

A população é exclusivamente humana e tem idade  $\geq 16$  anos e diagnóstico ou suspeita de choque séptico. Aceitou-se qualquer definição de choque séptico.

Os doentes foram divididos aleatoriamente em dois grupos onde num foi administrado um ou mais corticosteróides e noutro um placebo.

Têm como *outcomes* primários ou secundários a mortalidade aos 28 dias ou a curto prazo e/ou aos 90 dias ou a longo prazo.

Indicam as características gerais dos doentes no momento da admissão e a gravidade da doença por meio de *scores* ou dados clínicos objectivos.

Indicam as terapêuticas adjuvantes efectuadas em cada doente.

Estão escritos em inglês, português, espanhol, francês ou alemão e foram publicados entre 1 de Janeiro de 1998 (porque foi neste ano que foi publicado o primeiro estudo sobre corticoterapia no choque séptico refractário (10)) e 30 de Novembro de 2019, inclusive.

Só foram considerados ensaios controlados e aleatorizados (RCTs).

### *Estratégia de pesquisa*

A estratégia de pesquisa foi desenvolvida com a consulta de uma bibliotecária médica com conhecimentos em pesquisa para revisões sistemáticas.

A pesquisa bibliográfica foi feita nas bases de dados PubMed / MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e ClinicalTrials.gov. Não foi

realizada pesquisa manual das listas de referências bibliográficas dos estudos incluídos nem foi pesquisada bibliografia cinzenta.

Foram pesquisadas as palavras-chave e *subject headings* específicos de cada base de dados relacionados com a questão em estudo e derivados dos termos seleccionados através da estratégia PICO (Tabela 1). Estes foram combinados entre si utilizando os operadores Booleanos “OR” e “AND”. As equações de pesquisa utilizadas para cada base de dados encontram-se em anexo (Anexo I), juntamente com a tabela de documentação da estratégia de pesquisa (Tabela 6) (Anexo II).

*Tabela 1 - Termos de pesquisa utilizados, segundo a estratégia PICO.*

	<b>Termos de pesquisa</b>
<b>P</b>	refractory septic shock OR sepsis
<b>I</b>	corticosteroids OR corticotherapy OR hydrocortisone OR fludrocortisone
<b>C</b>	placebo
<b>O</b>	mortality OR survival OR death

### *Seleção de estudos*

Todas as referências bibliográficas resultantes da pesquisa efectuada foram importadas para uma conta de utilizador do *software* de gestão de referências EndNote Basic. Seguidamente, as referências foram sujeitas a duas fases de selecção, a de triagem e a de elegibilidade. Na fase de triagem, foi feita, em primeiro lugar, a exclusão automática de duplicados e, depois, uma primeira selecção de referências a ler com base nos títulos e resumos. Os artigos potencialmente elegíveis passaram, depois, para a fase de elegibilidade, onde foram lidos na íntegra para se verificar se preenchiam os critérios de inclusão. As razões de exclusão foram registadas. Dúvidas quanto à inclusão ou exclusão de um determinado artigo foram esclarecidas junto do orientador principal.

Foi utilizado o diagrama de fluxo de 2009 da PRISMA para documentar artigos incluídos e excluídos e a causa de exclusão.

### *Extracção de dados*

A extracção de dados foi realizada por um investigador com recurso a tabelas próprias desenvolvidas para o efeito e com vista à realização de uma meta-análise. As características dos estudos, das populações e das intervenções contempladas nas tabelas foram escolhidas

com base no potencial interesse para responder à questão em estudo e com base em indicações encontradas na bibliografia.

As características seleccionadas foram, a) no que respeita às características dos estudos em si: autores, ano de publicação, desenho do estudo, país, tamanho da amostra, definição de choque séptico usada e terapias administradas pré e pós-admissão, b) no que respeita às populações: características demográficas, tipo de admissão, foco de infecção, scores de avaliação da doença (APACHE II (25) e *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) (26)), score de prognóstico (*Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (27)), terapias adjuvantes e alguns parâmetros fisiológicos e c) no que respeita aos *outcomes*: mortalidade a curto e longo prazo e complicações. Foram colhidos os dados relativos tanto ao grupo de tratamento (GT) quanto ao grupo placebo (GP).

Em caso de falta de informação no artigo principal de cada RCT, foram consultados todos os suplementos e anexos disponibilizados *on-line*. Os autores correspondentes não foram contactados.

#### *Verificação de risco de viés*

Por motivo de falta de competências por parte do investigador e de tempo para as adquirir, não foi realizada uma verificação de risco de viés para qualquer dos estudos. No entanto, o investigador não ficou alheio ao risco de viés de cada estudo, uma vez que existe uma vasta bibliografia onde este é avaliado e que foi consultada no decurso da realização desta revisão sistemática (3,15,16,28).

#### *Análise de dados*

As variáveis qualitativas foram analisadas qualitativamente. As variáveis quantitativas foram seleccionadas em função da sua relevância e adequação para análise estatística ou análise qualitativa. Por motivo de sistematização e facilitação da interpretação qualitativa dos dados, valores apresentados como fracções foram convertidos em percentagens e arredondados às unidades.

Para realizar as diferentes meta-análises optou-se como medida principal pela taxa de mortalidade ao fim de 28 dias reportada num conjunto de 9 artigos obtidos pela revisão sistemática. Em todos estes artigos é avaliada a mortalidade em dois grupos: o GT e o GP. Começou-se assim por realizar uma meta-análise da mortalidade em cada um dos grupos separadamente. Posteriormente realizou-se uma meta-análise sobre os *odds-ratio* (OR) considerando a relação dos dois grupos em cada um dos artigos seleccionados. E, finalmente, realizou-se uma meta-regressão dos OR em função da idade, do género, da concentração

sérica de lactato, do PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>, da necessidade de ventilação mecânica, da dose máxima de norepinefrina administrada na pré-admissão, do score APACHE II e do score SOFA. Para cada uma das meta-análises foi elaborado um *forest-plot* e analisada a heterogeneidade pelo teste Q de Cochran e pela estatística I<sup>2</sup> de heterogeneidade, tendo-se adoptado um nível de significância de 0,05. A análise foi realizada na plataforma R v3.3.2 recorrendo-se às *packages* metafor e rmeta.

## Resultados

### Seleção de estudos

Da pesquisa realizada nas quatro bases de dados, foram identificadas 2762 referências. Na fase de triagem, 352 referências foram excluídas automaticamente como duplicados e 2368 foram excluídas com base no título e resumo, pelas causas indicadas no diagrama de fluxo demonstrativo do processo de seleção (Fig. 1). Passaram à fase de

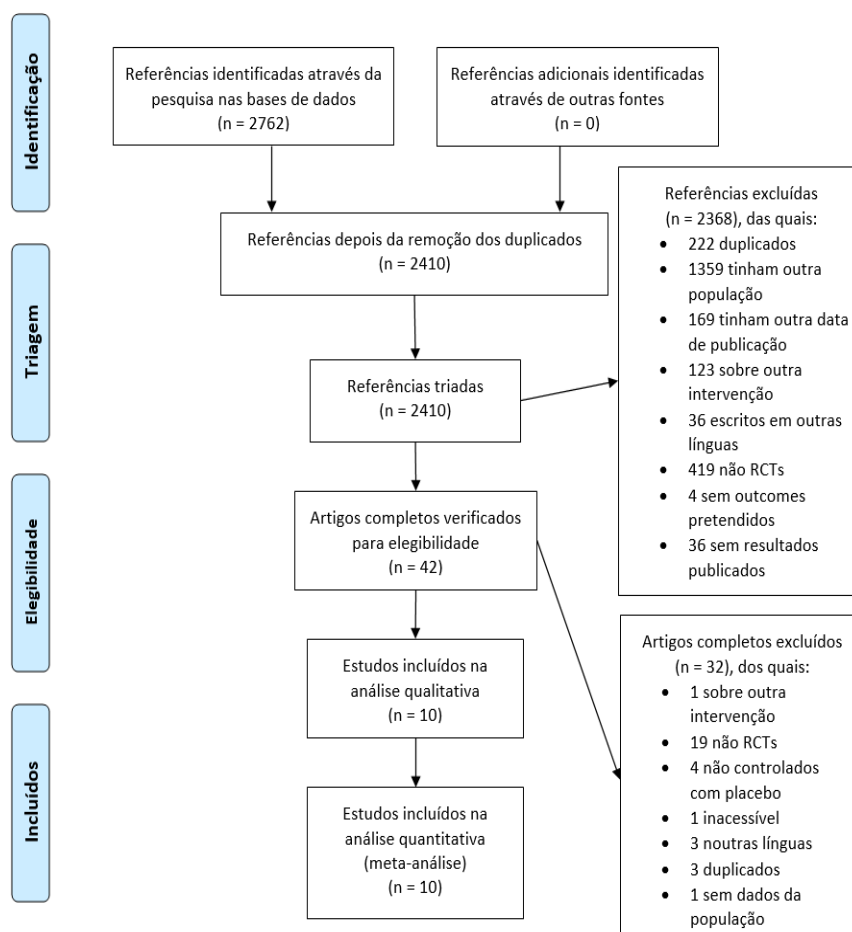


Figura 1 - Diagrama de fluxo de 2009 da PRISMA. Mostra as etapas de seleção dos estudos e motivos de exclusão.

elegibilidade 42 referências, cujos artigos foram lidos na íntegra, a fim de se verificar se preenchiam os critérios de inclusão. Destes 42, 32 foram excluídos. As razões para tal encontram-se no diagrama de fluxo supracitado. Os restantes 10 artigos (2,4,5,10-12,29-32) foram incluídos nas análises qualitativa e quantitativa, excepto o de Briegel *et al* que foi excluído da análise quantitativa, pois não apresenta a mortalidade aos 28 dias.

### *Características dos estudos*

Os estudos seleccionados foram publicados entre 1988 e 2018.

Com vista a facilitar a sistematização da informação extraída dos estudos, estes foram divididos em dois grandes grupos, o grupo dos estudos que demonstram haver redução da mortalidade com a utilização de corticosteróides (grupo A) e o grupo que demonstra não haver (grupo B). O primeiro grupo compreende 3 estudos (5,10,12). Relativamente a estes, todos eles são multicêntricos e foram realizados em França. O somatório das amostras perfaz 1581 doentes, dos quais 786 pertencem ao GT e 795 pertencem ao GP. Dois dos estudos utilizam a definição da ACCP/SCCM (33) para definir sépsis e o outro a definição da Sepsis-2 (34). O tempo mínimo para a iniciação de corticosteróides variou entre 1 e 48 horas. Dois dos estudos indicam o tempo máximo, que variou entre as 8 e as 24 horas. Num dos estudos, o único corticóide administrado foi a hidrocortisona, na dose diária de 300 mg, ao passo que nos outros dois foram administradas hidrocortisona e fludrocortisona, nas doses diárias de 200 mg e 50 µg, respectivamente. O modo de administração foi bólus em todos. Em Bollaert *et al*, a hidrocortisona foi administrada em dose máxima por um mínimo de 5 dias e com 6 dias de desmame, nos outros a dose máxima foi administrada por 7 dias e sem desmame. Em todos os estudos, foram administradas a pelo menos um doente epinefrina e norepinefrina. Da mesma forma, foi administrada dopamina e dobutamina em dois estudos, sendo que o outro não deixa indicação quanto à sua utilização. Nenhum dos estudos indica se foi administrada vasopressina no decorrer dos mesmos. Um dos estudos tem como critério de inclusão a ventilação mecânica e como critério de exclusão a utilização de etomidato pré-admissão, sendo que os outros dois não fazem referência à utilização deste nesta altura.

O segundo grupo compreende os restantes estudos (2,4,11,29-32). Destes, três são unicêntricos e quatro multicêntricos e de países variados. O somatório das amostras perfaz 4915 doentes, dos quais 2454 pertencem ao GT e 2461 pertencem ao GP. Dois estudos utilizam a definição da ACCP/SCCM para sépsis, quatro utilizam a definição da Sepsis-2 e um não indica a definição usada. O tempo mínimo para o início do tratamento varia entre 0 e 4 horas, sendo que quatro estudos não indicam o valor deste parâmetro. O tempo máximo para o início de tratamento varia entre 6 e 72 horas, sendo que dois estudos indicam 6 horas se houve administração de outro vasopressor que não a vasopressina antes da admissão, não

dando um valor para as outras situações, e outro que não indica um valor para este parâmetro. Em todos os estudos foi administrada hidrocortisona como corticosteróide único, nas doses de 100 + 0,18 mg/kg/h ou 200 mg/dia. O modo de administração foi bólus em três estudos e perfusão em quatro. Os dias de administração de dose máxima de hidrocortisona variaram entre 5 e 7 dias, excepto no estudo de Arabi *et al* onde esta foi feita até à resolução do choque. Foi feito desmame em seis estudos. Em cinco deles, a duração variou entre 6 e 8 dias e no estudo de Briegel *et al* a duração foi variável, não sendo indicados valores exactos. Quatro estudos não dão informação quanto à utilização de epinefrina após a admissão, um diz que foi utilizada em alguns doentes e dois dizem que não foi utilizada. Em cinco foi utilizada norepinefrina, em um não foi utilizada e um não indica se foi utilizada ou não. Três estudos indicam que não foi utilizada dopamina após a admissão e quatro não indicam se sim ou se não. Dois estudos indicam a utilização de dobutamina, dois indicam que não foi usada e três não deixam nenhuma indicação. Nenhum estudo indica se foi utilizada vasopressina durante o tratamento, excepto os estudos de Gordon *et al*, onde a vasopressina foi utilizada em todos como parte do tratamento estipulado no protocolo. Quanto à administração de etomidato pré-admissão, dois estudos indicam a sua utilização, quatro não indicam nada e um indica que não foi usado, pois o seu uso era critério de exclusão. O estudo de Venkatesh *et al* teve como critério de inclusão a necessidade de ventilação mecânica.

Assim, a amostra total de doentes incluída neste trabalho é de 6496, dos quais 3240 pertencem ao grupo de tratamento e 3256 ao grupo placebo.

Todas as características colhidas encontram-se na Tabela 2.

### *Características populacionais*

Foram recolhidos os dados relativos a 25 características populacionais como apresentadas no momento de admissão no estudo, tanto para o grupo de tratamento como para o grupo placebo. Destas 25, oito são mencionadas na maioria dos estudos ou apresentam grande importância no contexto da presente questão em estudo e, por isso, foram seleccionadas para serem submetidas a análise estatística. São elas a proporção de doentes do sexo masculino, a idade, o *score* APACHE II, o *score* SOFA, o lactato sérico, a PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>, a proporção de doentes que necessitaram de suporte ventilatório e a dose máxima de norepinefrina administrada. Estas características e os seus valores são apresentados na Tabela 3 e no Anexo III (Tabela 7) e a sua análise encontra-se na secção “Análise estatística”.



Tabela 2 - Características dos estudos seleccionados.

	A favor da diminuição da mortalidade (grupo A)		
	Bollaert <i>et al</i> 1998	Annane <i>et al</i> 2002	Annane <i>et al</i> 2018
<b>Características do estudo e terapias administradas pós admissão</b>			
Centros	2	19	34
Países	França	França	França
Amostra	41	299	1241
Definição de choque séptico utilizada	ACCP/SCCM	ACCP/SCCM	Sepsis-2
Tempo mínimo para iniciação do corticosteróide (horas)	48	1	6
Tempo máximo para iniciação do corticosteróide (horas)	NI	8	24
Corticosteróide administrado	HC	HC+FC	HC+FC
Dose inicial (mg/dia)	300	200 (HC) + 50*10 <sup>-3</sup> (FC)	200 (HC) + 50*10 <sup>-3</sup> (FC)
Via de administração	IV	IV (HC) + oral (FC)	IV (HC) + oral (FC)
Modo de administração	Bólus	Bólus	Bólus
Duração da administração da dose máxima (dias)	≥5	7	7
Desmame (dias)	6	0	0
Controlo	Placebo	Placebo	Placebo
Epinefrina	S	S	S
Norepinefrina	S	S	S
Dopamina	S	S	NI
Dobutamina	S	S	NI
Vasopressina	NI	NI	NI
Administração de etomidato pré-admissão	NI	N	NI
Ventilação mecânica como critério de inclusão	N	S	N

FC – fludrocortisona; HC – hidrocortisona; HAD – vasopressina; IV – intravenoso; N (vermelho) - não; NI (cinzento) - não indicado; S (verde) – sim.

Tabela 2 (continuação)

Contra a diminuição da mortalidade (grupo B)			
Briegel <i>et al</i> 1999	Sprung <i>et al</i> 2008	Arabi <i>et al</i> 2010	Gordon <i>et al</i> 2014
1	52	1	4
Alemanha	Vários	Arábia Saudita	Reino Unido
40	499	75	61
ACCP/SCCM	ACCP/SCCM	Sepsis-2	Sepsis-2
NI	0	NI	NI
NI	72	72	6h se administração de outro vasopressor que não a HAD
HC	HC	HC	HC
100 + 0,18mg/kg/h	200	200	200
IV	IV	IV	IV
Perfusão	Bólus	Bólus	Bólus
6	5	Até resolução do choque	5
Variável	6	8	6
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
S	NI	NI	N
N	NI	S	S
N	NI	NI	N
S	NI	NI	N
NI	NI	NI	S
NI	S	S	NI
N	N	N	N

Tabela 2 (continuação)

Contra a diminuição da mortalidade (grupo B)			
	Gordon <i>et al</i> 2016	Ly <i>et al</i> 2017	Venkatesh <i>et al</i> 2018
18		1	69
Reino Unido		China	Vários
409		118	3713
Sepsis-2		NI	Sepsis-2
NI		0	4
6h se administração de outro vasopressor que não a HAD		6	24
HC		HC	HC
200		200	200
IV		IV	IV
Bólus		Perfusão	Perfusão
5		6	7
6		6	0
Placebo		Placebo	Placebo
N		NI	NI
S		S	S
N		NI	NI
N		S	NI
S		NI	NI
NI		NI	N
N		N	S

Tabela 3 - Características populacionais à admissão incluídas na meta-análise.

	Autor	Ano	Sexo masculino (%)		Idade (anos ± DP)		APACHE II (± DP)		SOFA (± DP)	
			GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
A favor de menor mortalidade (grupo A)	Bollaert <i>et al</i>	1998	15/22	12/19	66 (21;83) (amplitude)	56 (34;81) (amplitude)	-	-	-	-
	Annane <i>et al</i>	2002	96/150 (64)	104/149 (70)	62 ± 15	60 ± 17	-	-	-	-
	Annane <i>et al</i>	2018	402/614 (65,5)	424/626 (67,7)	66 ± 14	66 ± 15	-	-	12 ± 3	11 ± 3
Contra menor mortalidade (grupo B)	Briegel <i>et al</i>	1999	9/20	12/20	47 ± 4	51 ± 4	26 ± 1	27 ± 1	12,8 ± 0,6	11,8 ± 0,6
	Sprung <i>et al</i>	2008	166/251 (66)	166/248 (67)	63 ± 14	63 ± 15	-	-	10,6 ± 3,4	10,6 ± 3,2
	Arabi <i>et al</i>	2010	22/39 (56)	20/36 (56)	60,6 ± 12,6	59,3 ± 12,2	30 ± 7,4	29,3 ± 8,0	14,6 ± 3,7	14,3 ± 3,7
	Gordon <i>et al</i>	2014	18/31 (58)	18/30 (60)	61 (54;68) (AIQ)	60 (48;76) (AIQ)	19 (14;22) (AIQ)	20 (17;25) (AIQ)	-	-
	Gordon <i>et al</i> (braço norepinefrina)	2016	62/101 (61)	65/103 (63)	63 (52;76) (AIQ)	66 (54;76) (AIQ)	24 (20;30) (AIQ)	23 (18;30) (AIQ)	6,1 ± 3,1	6,3 ± 3,5
	Gordon <i>et al</i> (braço vasopressina)	2016	59/101 (58)	52/104 (50)	66 (57;76) (AIQ)	67 (59;77) (AIQ)	24 (19;30) (AIQ)	24 (19;29) (AIQ)	6,1 ± 3,4	5,8 ± 3,1
	Lv <i>et al</i>	2017	33/58	37/60	68,8 ± 12,6	64,8 ± 16,7	25,5 (9,5) (AIQ)	21,3 (6,9) (AIQ)	11,9 ± 3,3	9,9 ± 3,0
	Venkatesh <i>et al</i>	2018	1119/1853 (60,4)	1140/1860 (61,3)	62,3 ± 14,9	62,3 ± 14,9	24,4 (19,0;29,0) (AIQ)	23,0 (18,0;29,0) (AIQ)	-	-

AIQ - amplitude interquartil; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II; DP - desvio padrão; GP - grupo placebo; GT - grupo de tratamento; PaO2:FIO2 – rácio entre a pressão parcial de O2 no sangue arterial e a fração de O2 inspirado; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; Sublinhado - sem significado estatístico, como indicado no artigo original.

Tabela 3 (continuação)

Lactato sérico (mmol/L ± DP)		PaO2:FIO2 (± DP)		Suporte Ventilatório (%)		Dose máxima de norepinefrina (µg/kg/min ± DP)	
GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
2,0 (0,9;4,6) (amplitude)	1,9 (0,9;8,0) (amplitude)	179 ± 74	190 ± 85	-	-	1,3 (0,4;2,2) (amplitude)	1,1 (0,2;1,8) (amplitude)
4,6 ± 4,4	4,3 ± 4,3	176 ± 120	171 ± 124	150/150	149/149	1,1 ± 1,1	1,0 ± 1,1
4,44 ± 5,23	4,28 ± 4,64	197,3 ± 102,1	190,2 ± 99,8	567/614 (92,3)	569/623 (91,3)	1,02 ± 1,61	1,14 ± 1,66
3,8 ± 0,8	3,4 ± 1,0	165 ± 24	140 ± 18	20/20	20/20	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,3
3,9 ± 3,6	4,1 ± 4,1	162 ± 89	154 ± 73	228/251 (91)	212/246 (86)	0,5 ± 0,6	0,4 ± 0,5
2,8 ± 3,2	3,0 ± 3,4	180,0 (173,0) (AIQ)	236,5 (182,0) (AIQ)	34/39 (87)	28/36 (78)	0,3 (0,54) (AIQ)	0,17 (0,46) (AIQ)
2,1 (1,4;5,0) (AIQ)	1,8 (1,3;2,7) (AIQ)	225 (146;344) (AIQ)	152 (90;228) (AIQ)	23/31 (74)	25/30 (83)	0,16 (0,12;0,25) (AIQ)	0,18 (0,08;0,30) (AIQ)
2,6 (1,4;4,5) (AIQ)	2,2 (1,4;3,2) (AIQ)	171 (104;264) (AIQ)	195 (130;328) (AIQ)	62/101 (61)	61/103 (59)	0,2 (0,12;0,42) (AIQ)	0,16 (0,1;0,27) (AIQ)
2,1 (1,4;4,3) (AIQ)	2,3 (1,5;3,9) (AIQ)	190 (122;318) (AIQ)	189 (122;301) (AIQ)	55/101 (54)	58/104 (56)	0,16 (0,1;0,3) (AIQ)	0,15 (0,1;0,28) (AIQ)
5,7 ± 3,8	4,4 ± 3,2	-	-	52/58 (89,7)	51/60 (85)	1,7 ± 2,1	1,2 ± 1,4
34,2 ± 29,1 (mg/dl) (3,8 ± 3,2 mmol/L)	34,5 ± 28,2 (3,8 ± 3,1)	164,6 ± 91,3	166,4 ± 91,9	1845/1849 (99,8)	1855/1857 (99,9)	-	-

As restantes 17 características colhidas são: tipo de admissão, principal foco de infecção, responsividade ao teste da corticotropina, tempo entre início de choque e aleatorização ou início de corticoterapia, SAPS II, glicémia, ocorrência de SDRA, proporção de doentes que receberam etomidato pré-admissão, creatininémia, taxa de filtração lomerular estimada (TFGe), proporção de doentes que necessitaram de terapia de substituição renal, toma de epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina e vasopressina e adequação da antibioterapia.

Relativamente ao tipo de admissão, foi contabilizada a admissão médica. A percentagem de doentes com admissão médica é dada em três estudos do grupo A, onde os valores variam entre 36% e 82% nos GTs e entre 37% e 81% nos GPs, e em dois estudos do grupo B, onde os valores variam entre 32% e 69% nos GTs e entre 38% e 61% nos GPs. Relativamente ao principal foco de infecção, a única variável qualitativa das 25 características, dois estudos do grupo A indicam os pulmões como principal foco de infecção nos GTs e nos GPs e um estudo indica o abdómen para os primeiros e os pulmões para os segundos. Três estudos do grupo B indicam os pulmões para ambos, três indicam o abdómen para ambos e um indica os pulmões para os GTs e o abdómen para os GPs. Relativamente à resposta ao teste da corticotropina, três estudos do grupo A mostram uma variação entre 18% e 76% nos GTs e entre 42% e 76% nos GPs e dois estudos do grupo B mostram uma variação entre 51% e 64% nos GTs e 42% e 72% nos GPs. Relativamente ao tempo entre choque e randomização ou início da corticoterapia, este é indicado em dois estudos do grupo A, variando entre  $7,8 \pm 5,8$  e  $144 \pm 120$  horas no GT e  $7,6 \pm 3$  e  $120 \pm 72$  horas nos GPs, e em cinco estudos do grupo B, variando entre 3,2 (1,8;5) (amplitude interquartil (AIQ)) e  $20,9 \pm 91,9$  horas nos GTs e entre 2,5 (2;5,4) (AIQ) e  $26,5 \pm 4,39$  horas nos GPs, não sendo indicadas diferenças estatisticamente significativas dentro de cada estudo. Relativamente ao SAPS II, este é indicado em dois estudos do grupo A, variando entre  $56 \pm 19$  e  $60 \pm 19$  nos GTs e entre  $56 \pm 19$  e  $57 \pm 19$  nos GPs, e por dois estudos do grupo B, variando entre  $49,5 \pm 17,8$  e  $55 \pm 4$  nos GTs e entre  $48,6 \pm 16,7$  e  $55 \pm 5$  nos GPs, não se verificando diferenças estatisticamente significativas dentro de cada estudo. O estudo de Bollaert *et al* apresenta o SAPS I em vez do SAPS II. Relativamente à glicémia, esta é indicada em dois estudos do grupo A, onde a média varia entre  $189 \pm 106$  e  $200 \pm 71$  mg/dL nos GTs e entre  $180 \pm 82$  e  $191 \pm 112$  mg/dL nos GPs, e em um estudo do grupo B, onde a média foi de  $140 \pm 65$  mg/dL no GT e  $137 \pm 50$  mg/dL no GP. Relativamente à ocorrência de SDRA, esta foi mencionada em apenas um estudo e, por isso, não foi sujeita a análise qualitativa. Relativamente à administração de etomidato pré-admissão, apenas um estudo do grupo A fornece informação e indica que 0% dos doentes em ambos os grupos receberam etomidato, com a nota de que estes valores se reportam ao período de 6 horas anteriores à admissão no estudo. Três estudos do grupo B indicam percentagens que variam entre 0% e 36% nos GTs e 0% e 25% nos GPs.

Relativamente à creatininemia, só um estudo do grupo A indica um valor para esta variável, que é de 14 (6;61) (amplitude) mg/dL no GT e de 17 (5;52) (amplitude) mg/dL no GP, e 4 estudos do grupo B, variando entre 1 (0,7;1,5) (AIQ) e  $2,2 \pm 2,0$  mg/dL no GT e entre 1,1 (0,6;2,3) (AIQ) e  $2,1 \pm 1,7$  mg/dL no GP. Relativamente à TFGe, esta não foi mencionada em nenhum estudo e, por isso, não foi sujeita a análise qualitativa. Relativamente à necessidade de terapêutica de substituição renal, um estudo do grupo A indica uma percentagem de 27% no GT e 28% no GP e seis estudos do grupo B indicam percentagens variáveis entre 2% e 64% nos GTs e entre 3% e 75% nos GPs. Relativamente ao uso de epinefrina, três estudos do grupo A indica a sua utilização em percentagens variáveis entre 9% e 86% nos GTs e 10% a 74% nos GPs e três estudos do grupo B indicam a sua utilização entre 0% e 15% nos GTs e 0% e 17% nos GPs. Relativamente à utilização de norepinefrina, três estudos do grupo A indicam a sua utilização em percentagens variáveis entre 9% e 91% nos GTs e entre 32% e 93% nos GPs e três estudos do grupo B indicam a sua utilização entre 75% e 98% nos GTs e entre 71% e 100% nos GPs. Relativamente ao uso de dopamina, três estudos do grupo A indicam a sua utilização em percentagens variáveis entre 0% e 91% nos GTs e 0% e 92% nos GPs e um estudo do grupo B indica a sua utilização em 11% dos doentes do GT e 12% nos do GP. Relativamente ao uso de dobutamina, três estudos do grupo A indicam a sua utilização em percentagens entre 14% e 35% nos GTs e entre 16% e 34% nos GPs e um estudo do grupo B indica a sua utilização em 0% dos doentes de ambos os grupos. Relativamente à vasopressina, um estudo do grupo A indica a sua utilização em 0% dos doentes de ambos os grupos e três estudos do grupo B indicam a sua utilização entre 0% e 100% em ambos os grupos. Finalmente e relativamente à adequação da terapia antibiótica, dois estudos do grupo A apresentam valores superiores a 90% para ambos os grupos e três estudos do grupo B apresentam valores inferiores a 90% para ambos os grupos, não havendo diferenças estatisticamente significativas dentro de cada estudo. Os outros estudos não fazem menção a este factor.

A Tabela 7 com os dados relativos às 25 características mencionadas encontra-se no Anexo III.

### *Outcomes*

Foram recolhidos os dados relativos aos seguintes *outcomes*: mortalidade aos 28 dias, mortalidade na UCI, mortalidade hospitalar, mortalidade aos 90 dias, principal causa de morte, incidência de hemorragia gastrointestinal secundária ao tratamento, incidência de superinfecções secundárias ao tratamento e recorrência de choque. A mortalidade aos 28 dias, por ser referida em nove estudos, foi escolhida como medida principal para a meta-análise e a sua análise encontra-se na secção “Análise estatística”. A mortalidade na UCI que,

tal como a mortalidade aos 28 dias é indicador de mortalidade a curto prazo, apesar de ser referida na maioria dos estudos, não é tão referida quanto a mortalidade aos 28 dias, sendo, por isso, a sua análise dispensada. A mortalidade hospitalar é referida em dois estudos do grupo A, variando entre 39% e 45% no GT e entre 41% e 68% no GP, e em seis do grupo B, variando entre 20% e 62% no GT e entre 25% e 67% no GP. Se não se incluir o estudo de Arabi *et al*, que tem uma população muito particular, a mortalidade hospitalar varia entre 20% e 41% no GT e entre 25% e 36% no GP. A mortalidade aos 90 dias é apenas referida em um estudo do grupo A e em um estudo do grupo B, sendo a sua análise dispensada. A principal causa de morte é referida em um estudo do grupo A (falência orgânica múltipla no GT e no GP) e em um estudo do grupo B (hipotensão refractária no GT e no GP). A incidência de hemorragia gastrointestinal é referida em três estudos do grupo A, variando entre 5% e 7% nos GTs e entre 5% e 16% nos GPs, e em três estudos do grupo B, variando entre 5% e 33% nos GTs e entre 0% e 11% nos GPs. Só o estudo de Arabi *et al* mostra diferença estatisticamente significativa entre GT e GP, com maior incidência no GT. A ocorrência de superinfecções é reportada em três estudos do grupo A, variando entre 15% e 32% nos GTs e entre 18% e 47% nos GPs, e em quatro estudos do grupo B, variando entre 14% e 50% nos GTs e entre 14% e 42% nos GPs, não havendo diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento e placebo. A recorrência de choque é indicada em dois estudos do grupo A, variando entre 9% e 18% nos GTs e entre 17% e 21% nos GPs, e em três estudos do grupo B, variando 6% e 36% nos GTs e entre 2% e 18% nos GPs, sendo que os estudos de Sprung *et al* e Arabi *et al* mostram aumento significativo da recorrência no GT.

Os dados relativos aos *outcomes* encontram-se na Tabela 4.

### *Análise estatística*

Os dois *forest-plots* seguintes (Fig. 2 e 3) mostram os resultados da meta-análise obtidos para a taxa de mortalidade do grupo placebo para o conjunto de artigos do grupo A e do grupo B.

Tabela 4 - Outcomes.

	Autor	Ano	Mortalidade 28 dias (%)		Mortalidade na UCI (%)		Mortalidade hospitalar (%)		Mortalidade 90 dias (%)	
			GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
A favor de menor mortalidade (grupo A)	Bollaert <i>et al</i>	1998	<b>32</b>	<b>63</b>	-	-	-	-	-	-
	Annane <i>et al</i>	2002	<b>55</b>	<b>61</b>	<u>60</u>	<u>68</u>	<u>95/150 (63)</u>	<u>103/149 (69)</u>	-	-
	Annane <i>et al</i>	2018	<b>33,7</b>	<b>38,9</b>	<b>35,4</b>	<b>41,0</b>	<b>239/613 (39,0)</b>	<b>284/627 (45,3)</b>	<b>43</b>	<b>49,1</b>
Contra menor mortalidade (grupo B)	Briegel <i>et al</i>	1999	-	-	<u>4/20</u>	<u>6/20</u>	<u>20</u>	<u>30</u>	-	-
	Sprung <i>et al</i>	2008	<u>34,3</u>	<u>31,5</u>	<u>40,6</u>	<u>36</u>	<u>44,2</u>	<u>40,8</u>	-	-
	Arabi <i>et al</i>	2010	<u>85</u>	<u>72</u>	<u>62</u>	<u>67</u>	<u>87</u>	<u>89</u>	-	-
	Gordon <i>et al</i>	2014	<u>23</u>	<u>23</u>	<u>23</u>	<u>27</u>	<u>26</u>	<u>30</u>	-	-
	Gordon <i>et al</i> (braço norepinefrina)	2016	<u>28,7</u>	<u>26,2</u>	<u>23,8</u>	<u>26,2</u>	<u>30,7</u>	<u>28,2</u>	-	-
	Gordon <i>et al</i> (braço vasopressina)	2016	<u>33,0</u>	<u>28,8</u>	<u>32,0</u>	<u>25,0</u>	<u>35,0</u>	<u>31,7</u>	-	-
	Lv <i>et al</i>	2017	<u>39,7</u>	<u>31,7</u>	-	-	<u>39,7</u>	<u>31,7</u>	-	-
	Venkatesh <i>et al</i>	2018	<u>22,3</u>	<u>24,3</u>	-	-	-	-	<u>27,9</u>	<u>28,8</u>

Cinzeno – dados usados na meta-análise; GP – grupo placebo; GT – grupo de tratamento; Negrito – com significância estatística, como indicado no artigo original; Sublinhado - sem significância estatística, como indicado no artigo original; UCI – unidade de cuidados intensivos.

Tabela 4 (continuação)

Principal causa de morte		Hemorragia gastrointestinal (%)		Superinfecções (%)		Recorrência de choque (%)	
GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
Falência orgânica múltipla	Falência orgânica múltipla	1/22	3/19	7/22	9/19	2/22	4/19
-	-	7	5	15	18	-	-
-	-	<u>6,4</u>	<u>7,2</u>	<u>31,1</u>	<u>28,4</u>	<u>109/614 (17,8)</u>	<u>103/626 (16,5)</u>
Hipotensão refractária/recorrência de choque	Hipotensão refractária	5	0	50	35	-	-
-	-	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>33</u>	<u>26</u>	<u>14/234 (6)</u>	<u>5/232 (2)</u>
-	-	<b>33</b>	<b>11</b>	<u>36 (apenas bacterémia)</u>	<u>42 (apenas bacterémia)</u>	<b>36</b>	<b>14</b>
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	<u>14,1 (apenas bacterémia)</u>	<u>14,1 (apenas bacterémia)</u>	<u>19,7</u>	<u>18,4</u>



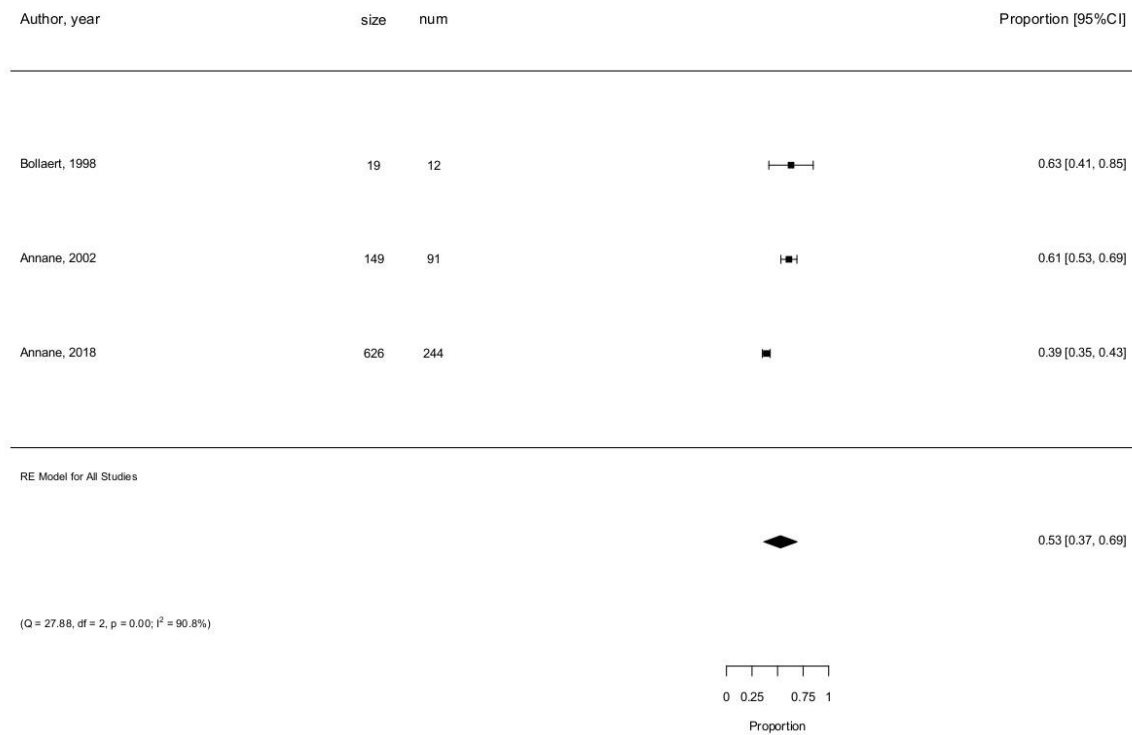


Figura 2 - Taxa de mortalidade nos grupos placebo do grupo A.

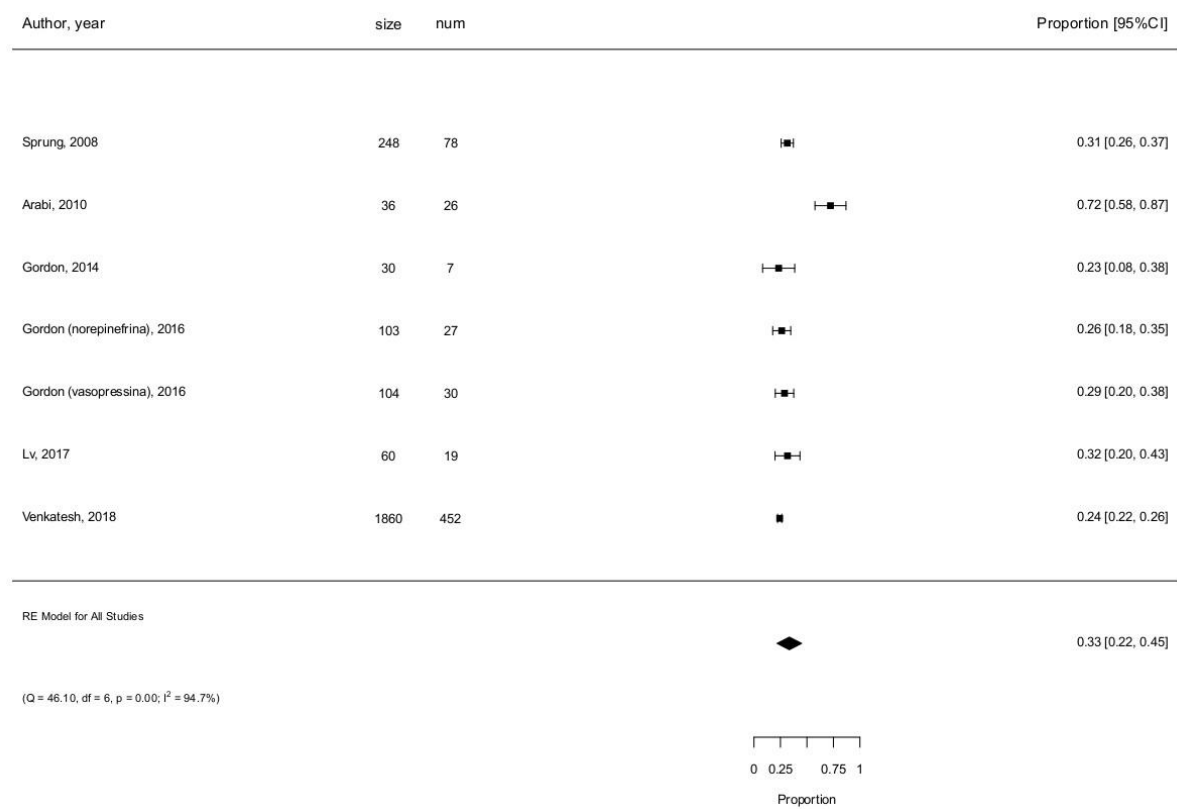


Figura 3 - Taxa de mortalidade nos grupos placebo do grupo B.

A taxa de mortalidade apresentada no grupo de placebo nos artigos do grupo A é 53% (IC95% = [37%, 69%]) enquanto que a taxa de mortalidade no grupo placebo dos artigos contra é 33% (IC95% = [22%, 45%]). Não existe diferença estatisticamente significativa entre as taxas.

De seguida apresentam-se os resultados da taxa de mortalidade para os grupos de tratamento nos dois conjuntos de artigos (Fig. 4 e 5).

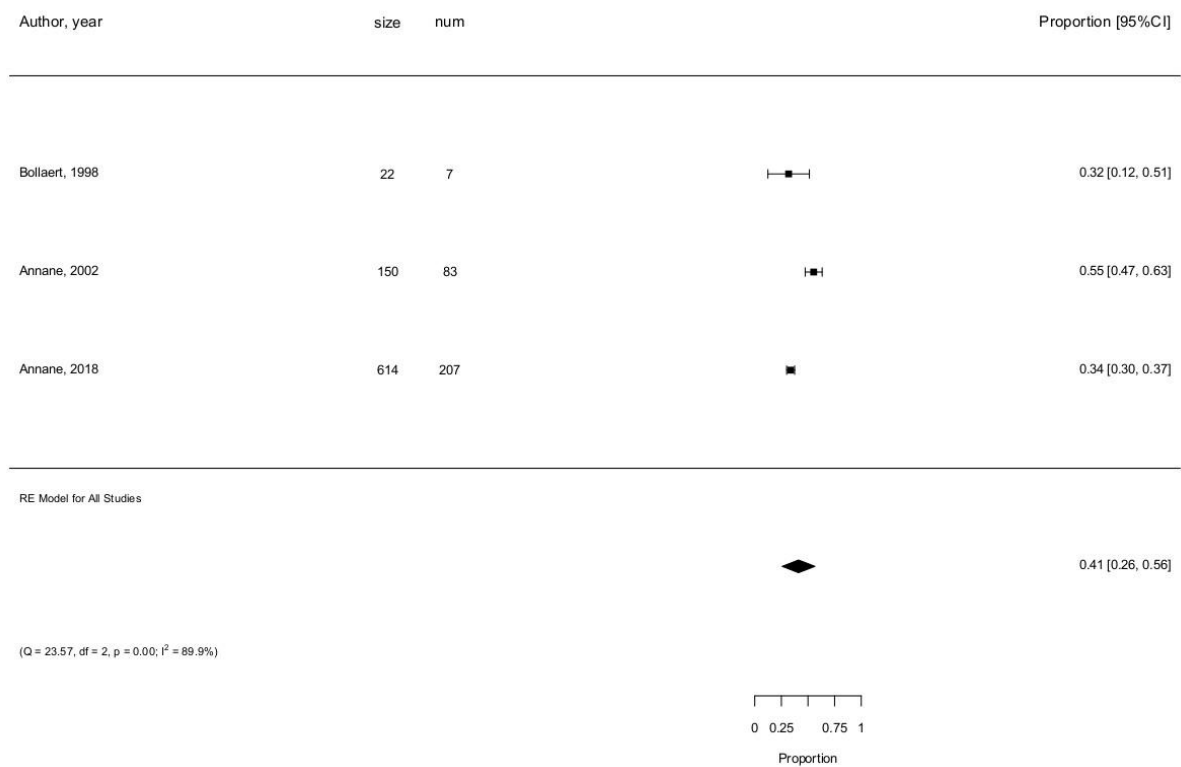


Figura 4 - Taxa de mortalidade nos grupos de tratamento no grupo A.

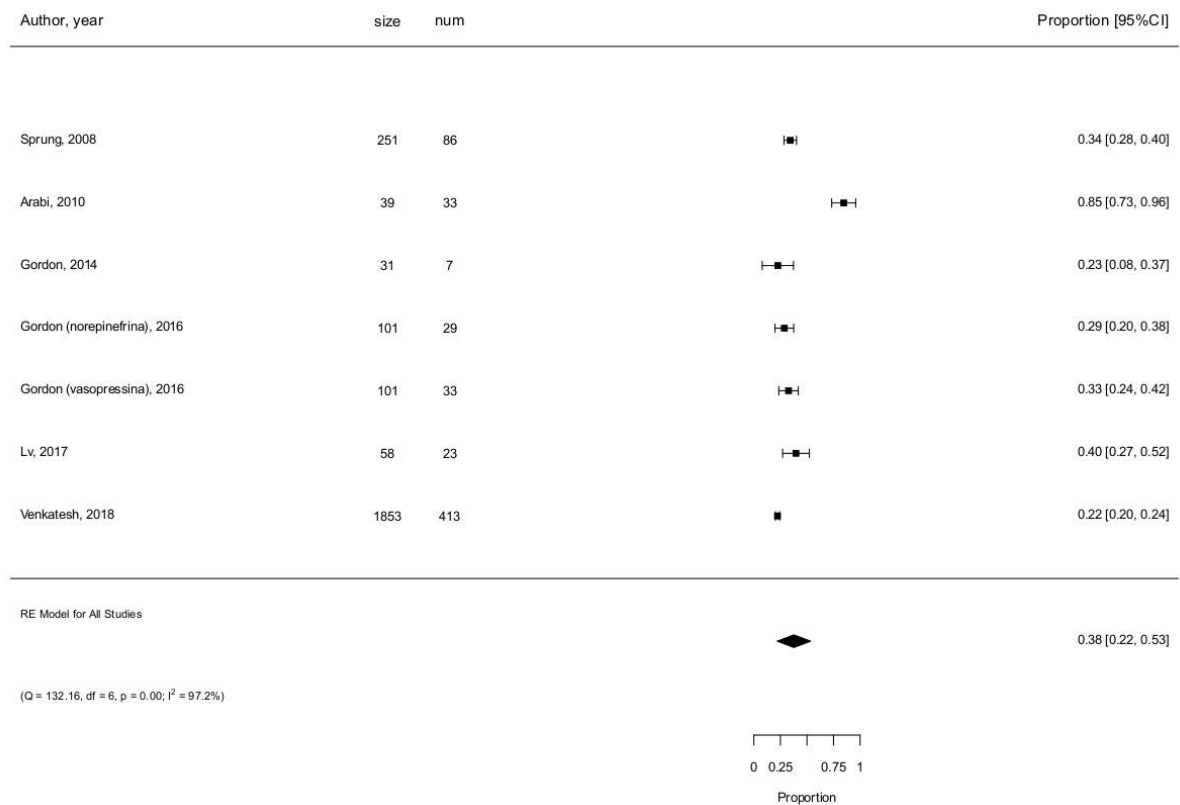


Figura 5 - Taxa de mortalidade nos grupos de tratamento no grupo B.

A taxa de mortalidade apresentada no grupo de tratamento nos artigos do grupo A é 41% (IC95% = [26%, 56%]) enquanto que a taxa de mortalidade no grupo de tratamento dos artigos do grupo B é 38% (IC95% = [22%, 53%]). Não se observam diferenças estatisticamente significativas entre eles.

A comparação da taxa de mortalidade entre os grupos de tratamento e placebo nos dois conjuntos de artigos mostra não existirem diferenças estatisticamente significativas. Tendo em conta os resultados anteriores, realizou-se uma meta análise sobre os *odds-ratio* de cada artigo. O *forest-plot* seguinte mostra os resultados obtidos (Fig. 6).

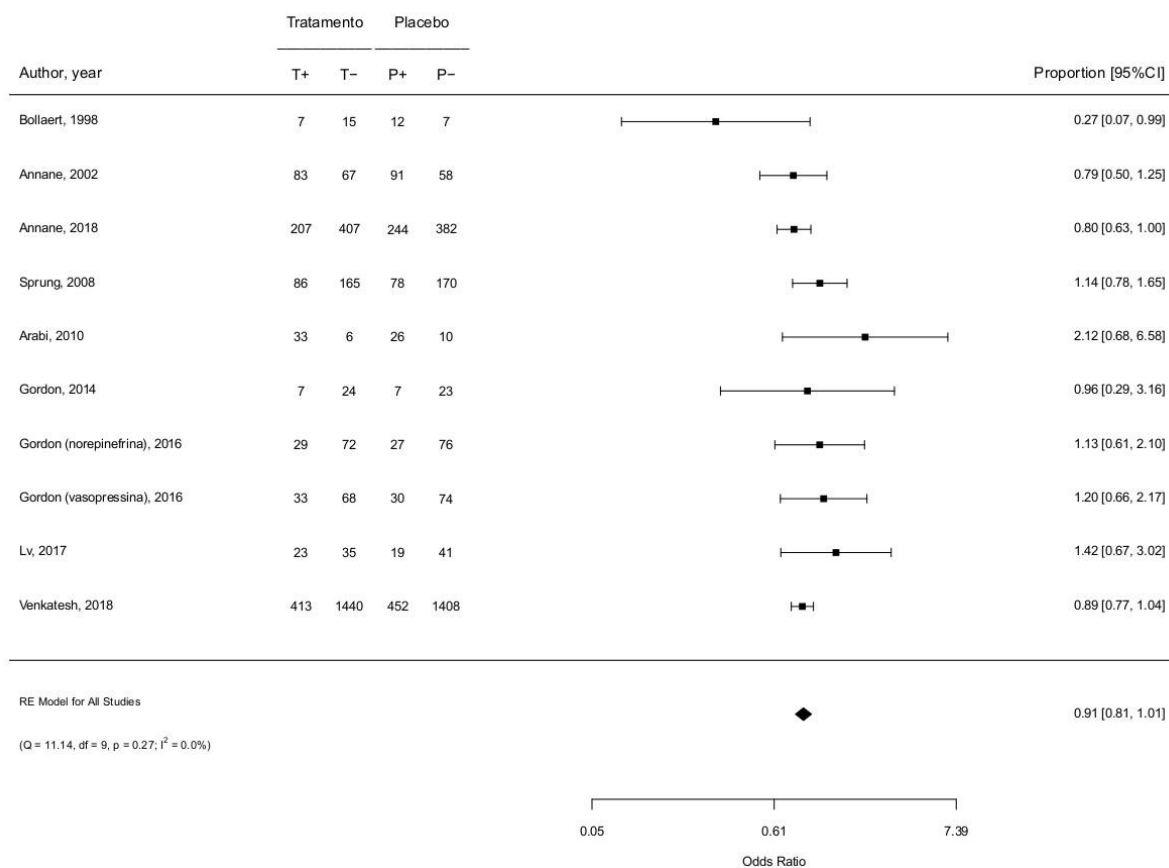


Figura 6 - Meta-análise sobre os odds-ratio de todos os artigos.

O OR médio do conjunto de artigos é 0,91 (IC95% = [0,81, 1,01]). Uma vez que o intervalo de confiança contém o valor 1, não se verifica significância estatística para o nível de confiança de 95%. Porém, caso o nível de significância fosse 90% já se observaria significância estatística. Sendo o valor do OR menor que 1, significa no presente caso que o placebo tem um risco acrescido de morte.

Os valores dos coeficientes e respectivos valores *p* da meta-regressão realizada aos vários factores seleccionados são apresentados na Tabela 5:

Tabela 5 - Resultados da meta-regressão realizada aos vários factores seleccionados sobre os odds-ratio calculados na meta-análise das mortalidades.

Factor	Coefficiente	Valor <i>p</i>	I <sup>2</sup>
Sexo masculino	-0,1204	0,0735	0,0%
Idade	0,0046	0,9275	
[Lactato]	-0,0266	0,6778	
PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub>	-0,0390	0,1753	
Ventilação	0,0334	0,6218	
Norepinefrina	0,0653	0,1478	
APACHE II	0,0476	0,260	22,9%
SOFA	0,0407	0,266	23,2%

## Discussão

A meta-análise realizada no contexto desta revisão sistemática veio mostrar que o uso de corticosteróides, apesar de não ter tido impacto estatisticamente significativo no conjunto dos estudos incluídos quando considerado um nível de significância de 95%, leva a redução da mortalidade aos 28 dias quando considerado um nível de significância de 90%.

Apesar de não haver diferenças estatisticamente significativas na mortalidade entre grupos placebo do grupo A e do grupo B, é notória a tendência dos artigos do grupo A para apresentarem taxa de mortalidade mais elevada do que os artigos do grupo B. O mesmo se observa nos grupos de tratamento. Isto poderá indicar que os doentes incluídos nos estudos do grupo A são doentes mais graves ou que o seu tratamento não foi tão adequado quanto nos do grupo B. É preciso ter em atenção que os estudos que mostraram uma diminuição da mortalidade aos 28 dias são mais antigos do que os outros sete e que novas terapias, como as terapias precoces “*goal-directed*”, podem ter causado essa diferença na mortalidade (35).

Os estudos do grupo A utilizam, na sua maioria, a definição da ACCP/SCCM para choque séptico, ao passo que o grupo B utiliza, na sua maioria, a definição da Sepsis-2. Acontece que a definição da Sepsis-2 é a mesma que a definição da ACCP/SCCM (7). A diferença é que a primeira passa a contemplar sinais e sintomas que anteriormente não eram contemplados, a fim de se ajustar à prática clínica à cabeceira do doente (34), podendo estas definições serem consideradas equivalentes. Assim, a utilização de determinada definição de sépsis não pode ser a explicação para a diferença de resultados entre os grupos A e B. Contudo, Venkatesh *et al*, no seu artigo de 2019 (20), demonstraram existir um aumento da mortalidade aos 90 dias para percentagens semelhantes às do estudo APROCCHSS quando aplicados os critérios de inclusão deste à população do estudo ADRENAL, podendo indicar alguma heterogeneidade na interpretação dos critérios da Sepsis-2. A aplicação destes critérios não levou a que se verificasse um efeito estatisticamente significativo de redução da mortalidade no GT em relação ao GP, mas houve uma descida de 3,6% no risco absoluto de morte.

Os limites das janelas temporais dos estudos entre início de choque séptico e admissão são muito heterogêneos. Park *et al*, no seu estudo observacional retrospectivo de 2012 (36), demonstram que o início da terapia com hidrocortisona em  $\leq 6$  horas se associa de forma estatisticamente significativa à redução da taxa de mortalidade aos 28 dias, dizendo que este período se associou no estudo em causa a uma redução de 37%. Faz também uma comparação entre o estudo Ger-Inf-05 e o estudo CORTICUS, onde conclui que a redução da mortalidade verificada no GER-Inf-05 pode dever-se ao início mais precoce da corticoterapia quando comparado com o CORTICUS. No entanto, esta comparação tem de ser interpretada com cuidado pois os valores utilizados por Park *et al* na comparação como sendo o tempo

entre o início de choque e o início da corticoterapia são, na verdade, o tempo em que os doentes receberam vasopressores antes do início da corticoterapia. Ibarra *et al*, no seu estudo prospectivo de 2017 (37), mostram haver uma diminuição do tempo para a reversão do choque quando a administração de hidrocortisona é feita até às 13 horas. No entanto não estabelece nenhuma relação com a mortalidade. Já Rygård *et al*, na sua revisão sistemática de 2018 (16), mostram não haver diferença na mortalidade a curto prazo entre períodos  $\leq 24$  horas e  $> 24$  horas, tal como Arabi *et al* (30). Quando se compara o APROCCHSS com o ADRENAL, os dois maiores estudos, verifica-se que utilizam uma janela temporal idêntica. O mesmo acontece quando se comparam o Ger-Inf-05 com o estudo de Lv *et al*, sendo que este último tem como limite superior as 6 horas, que seria o limite superior da janela óptima segundo Park *et al*, e, ainda assim, pertence ao grupo B. Assim, as janelas temporais para a admissão não devem ser o factor responsável pela diferença de resultados entre os grupos A e B. No entanto, o tempo para o início da corticoterapia ainda pode ser relevante, sendo necessário olhar para os valores absolutos deste.

No que toca ao tempo decorrido entre o início do choque séptico e a aleatorização ou administração da corticoterapia, verifica-se que os valores são semelhantes entre GT e GP dentro de cada estudo. Verifica-se, também, que o estudo de Bollaert *et al* é um *out-layer*, uma vez que os seus valores estão uma ou duas ordens de grandeza acima dos dos outros, contrariando a ideia de que um início precoce da corticoterapia trará mais benefício. A média do Ger-Inf-05 e as medianas dos estudos de Gordon *et al* enquadram-se no período óptimo de  $\leq 13$  horas sugerido por Ibarra *et al*. Os estudos ADRENAL e de Briegel *et al* já apresentam a média fora desse período. Informação sobre este factor não é dada no APROCCHSS. Assim, não é possível apontar este factor como explicador da redução da mortalidade verificada nos GTs dos estudos do grupo A.

Os estudos de Annane *et al* são únicos em relação aos outros no sentido em que são os únicos que associam fludrocortisona à hidrocortisona. Rygård *et al*, na revisão sistemática já mencionada, indicam que, de facto, parece haver uma associação entre a terapia combinada de hidrocortisona e fludrocortisona e uma diminuição da mortalidade a curto prazo. No entanto, eles fazem notar que esta verificação é marginal e feita com base nos estudos de Annane *et al*, que não apresentam baixo risco de viés, sendo impossível tirar fortes conclusões daqui. Mais ainda, a diminuição da mortalidade no Ger-Inf-05 verificou-se apenas nos doentes com insuficiência adrenal relativa. O APROCCHSS não teve potência suficiente para fazer este discernimento. É necessário notar que, segundo Ritzel *et al* (21) e Venkatesh *et al* (9), uma dose de hidrocortisona de 200mg/dia como a administrada nos estudos de Annane *et al* é mais do que suficiente para colmatar qualquer défice de mineralocorticóides. Já Annane *et al*, nas cartas de 2018 trocadas com vários correspondentes (38), defendem que a hidrocortisona e a fludrocortisona nas doses dadas, apesar de actuarem no mesmo receptor,

activarão cascatas de sinalização diferentes, o que explicaria os resultados. Assim, à luz da presente informação, é impossível indicar o uso de fludrocortisona como causa da diferença nos resultados. Mais estudos sobre o papel da fludrocortisona são necessários.

Com excepção dos dois estudos mais antigos, que utilizaram doses de hidrocortisona >200 mg/dia e tiveram resultados dispares, todos os estudos utilizaram 200 mg/dia. Assim, a dose utilizada não será o factor responsável pela diferença nos resultados. No entanto, vale a pena deixar a seguinte nota: Rygård *et al* (16) indicam um risco relativo (RR) de 0,89 com um IC a 95% de 0,81-0,98 para a administração de hidrocortisona na dose 201-300 mg/dia relativamente à mortalidade a curto prazo e um risco relativo sem significância estatística para doses tanto inferiores quanto superiores. Ngaosuwan *et al*, no seu RCT de 2017 (39), comparam a utilização de 100 mg/dia de hidrocortisona com 200 mg/dia e verificam que a utilização de 200 mg/dia se associa a maior ocorrência de hiperglicémia e maior tempo para a reversão do choque sem, no entanto, se verificar diferença na mortalidade.

Em todos os estudos do grupo A, a hidrocortisona foi administrada em bólus, ao passo que no grupo B o modo de administração variou, sendo que no estudo com maior população o modo aplicado foi perfusão. Teoricamente, a administração em bólus seria mais fisiológica, mas associa-se a uma maior incidência de hiperglicémia e necessidade de toma de insulina (40), sendo que as *guidelines* mais actuais da SSC não indicam nenhum modo preferencial de administração (14). Mais uma vez em Rygård *et al*, a análise de subgrupos indica não existir relação entre o modo de administração e a mortalidade a curto prazo. Mais ainda, Tilouche *et al*, num RCT de 2019 com 58 doentes, mostram que, apesar de haver uma maior taxa de reversão de choque aos 7 dias com a administração em bólus, não existe diferença na mortalidade entre administração em bólus ou em perfusão. Assim, o modo de administração não será o factor responsável pela diferença nos resultados entre os estudos do grupo A e B, pelo menos directamente.

Tanto no grupo A como no grupo B, o número de dias em que a hidrocortisona foi administrada em dose máxima variou entre 5 e 7, com excepção do estudo de Arabi *et al*, onde não é dado um valor. No entanto, na maioria dos estudos do grupo A, a hidrocortisona foi administrada em dose máxima por 7 dias e no grupo B por menos de 7. Duran *et al* (41), num comentário de 2018 ao APROCCHSS e ao ADRENAL, referem que, numa análise *post-hoc* de subgrupos a uma revisão da Cochrane de 2015, foi encontrada uma diminuição estatisticamente significativa da mortalidade em doentes com cursos terapêuticos  $\leq 7$  dias quando comparados com  $>7$  dias. Esta mesma revisão menciona ainda que a análise de subgrupos sugere que a hidrocortisona deve ser administrada em dose total por 3 ou mais dias (28). Assim, visto que o período de administração da dose máxima esteve entre 3 e 7 dias para, pelo menos, 9 dos 10 estudos, este não pode ser o factor explicativo da diferença

nos resultados. Mais ainda, se olharmos apenas para os dois maiores estudos, um do grupo A e outro do grupo B, vemos que têm o período igual.

Tanto nos estudos de Annane *et al*, os maiores do grupo A, quanto no estudo de Venkatesh *et al*, o maior do grupo B, não foi realizado desmame, tendo sido realizado nos outros, maioritariamente por 6 dias. No estudo piloto de 2011 de Huh *et al* (42), os autores comentam o facto de que o desmame entre o quinto e 11º dias no estudo CORTICUS aumentou a incidência de superinfecções no grupo de tratamento, sendo uma causa potencial para que não se verificasse um benefício no uso de hidrocortisona. Rygård *et al* demonstram um RR de morte a curto prazo de 0,93 (IC 95% = 0,87-1,00) com um valor  $p = 0,05$  quando a administração de corticosteróide é interrompida abruptamente. Ibarra *et al* mostram no seu estudo prospectivo que o desmame se associou de forma independente a maior risco de hiperglicémia (RR = 3,2; valor  $p = 0,042$ ) e hipocaliémia (RR = 2,8; valor  $p = 0,005$ ). Tendo isto em consideração, mas lembrando que nos dois maiores estudos não foi feito desmame e tiveram resultados dispares, esta variável apresenta-se como um potencial factor explicativo parcial para a diferença nos resultados do grupo A e B.

Nesta fase da discussão, torna-se importante fazer o seguinte comentário: a utilização de corticosteróides está indubitavelmente associada a maior risco de hiperglicémia e de hipernatrémia. No entanto, ainda não se sabe que implicação é que estes têm no quadro clínico dos doentes (16). No que toca à hiperglicémia, o RCT COITSS (43) não mostrou qualquer vantagem na utilização de insulino-terapia intensiva com o objectivo de manter a glicémia entre 80 e 110 mg/dL, se bem que talvez também por maior incidência de episódios de hipoglicémia.

A glicémia à admissão é indicada em apenas três estudos, dois do grupo A e um do grupo B. Verifica-se que as médias são maiores nos estudos do grupo A e que são equilibradas entre GT e GP em todos os estudos. Assim, não sendo possível fazer comparações entre grupos, lembrando que os corticosteróides estão associados à ocorrência de hiperglicémia e assumindo que esta não é um factor protector, é possível dizer que a glicémia não será a responsável pela diferença entre a mortalidade nos GTs e GPs dos estudos do grupo A e, por isso, não explicativa da diferença de resultados entre o grupo A e o B.

A última edição da SSC indica a norepinefrina como fármaco vasoactivo de primeira linha no choque séptico (forte grau de recomendação, evidência moderada), sugere a adição de vasopressina ou epinefrina para fazer subir a tensão arterial média para o alvo ou o uso da vasopressina para substituir a norepinefrina, sugere o uso da dopamina em doentes seleccionados e o uso de dobutamina em doentes que mostram sinais de hipotensão apesar de sobrecarga com fluidos e uso de vasopressores (14). Na avaliação da administração de vasopressores é necessário ter um factor em mente: que não existe evidência que sugira que



os efeitos benéficos da hidrocortisona possam estar associados a um vasopressor específico (9), o que significa que a comparação de frequências de administração entre estudos se torna irrelevante. O que interessa é a frequência entre GT e GP e as doses administradas em cada um desses grupos e como se relacionam com a mortalidade de cada grupo.

Na pré-admissão, a norepinefrina foi administrada de forma equilibrada entre o GT e o GP em todos os estudos dos quais foi possível colher esta informação, excepto no estudo de Bollaert *et al*, onde no GT foi administrada em 9% dos doentes e no GP em 32%. A nossa análise estatística mostrou não existir relação entre a dose máxima administrada na pré-admissão e a mortalidade (coeficiente = 0,0653; valor  $p = 0,1478$ ). A norepinefrina foi utilizada em todos os estudos do grupo A e nos 5 estudos mais recentes do grupo B. Informação quanto às doses administradas na pós-admissão não foi registada. Tendo em conta toda esta informação, a utilização da norepinefrina não pode explicar por si só a diferença de resultados entre os dois grupos de estudos.

A vasopressina foi administrada no período anterior ao início da corticoterapia a 0% dos doentes do estudo APROCCHSS, a 100% dos doentes do estudo de 2014 de Gordon *et al*, a 50% dos doentes do estudo de 2016 Gordon *et al* e a 15% e 17% dos doentes do GT e GP do estudo ADRENAL, respectivamente. Não existe indicação quanto à sua utilização nesta fase nos outros estudos. Após o início da corticoterapia, foi usada apenas nos estudos de Gordon *et al*, como parte do protocolo. Contrariamente à análise *post-hoc* do estudo VASST, estes dois estudos mostram não haver variação na mortalidade com a utilização da vasopressina em vez da norepinefrina. Assim, a utilização da vasopressina não justifica a discrepância nas mortalidades.

Relativamente ao uso da epinefrina, dopamina e dobutamina não existe muita informação disponível nos estudos do grupo B. No estudo de Bollaert *et al* e no Ger-Inf-05 é feita a utilização destes três e da norepinefrina, tanto na pré-admissão como na pós-admissão. No APROCCHSS, são utilizadas a epinefrina, norepinefrina e dobutamina na pré-admissão e a epinefrina e norepinefrina na pós-admissão, não sendo feita menção à dopamina e dobutamina nesta fase. As percentagens de utilização são semelhantes entre o GT e o GP de cada estudo e verifica-se uma utilização muito superior destes fármacos no grupo A. Os dados de utilização de cada fármaco tomados individualmente parecem não ter qualquer significância, mas tomados no seu conjunto ganham outro valor. Certamente que à data da realização do ensaio de Bollaert *et al* ou do Ger-Inf-05 as *guidelines* da mais recente edição da SSC ainda não tinham sido publicadas, mas a utilização em tão grande percentagem no grupo A de fármacos que, à luz do conhecimento actual, são considerados de segunda e terceira linhas levam a supor que os doentes deste grupo se encontravam em pior estado clínico do que os do grupo B por altura da admissão. Assim, não sendo a utilização das várias aminas explicativa da diferença entre mortalidades, pode ser indicativa da existência de um

estado clínico mais grave nos doentes do grupo A que, por sua vez, seja ele explicativo dessa diferença.

O etomidato, utilizado como agente indutor anestésico nos doentes críticos, tem efeito inibitório sobre a 11 $\beta$ -hidroxilase por até 48 horas, causando uma insuficiência adrenal transitória e sugerindo a utilização de corticosteróides (44). No RCT de Hyvernath *et al.* publicado em 2016 (45), os autores demonstram existir uma relação entre a toma de etomidato e uma maior incidência de recorrência de choque em doentes tratados com 200/300 mg/dia de hidrocortisona após a sua cessação, mas que esta não tinha impacto na mortalidade caso a hidrocortisona fosse retomada. Uma análise *post-hoc* ao estudo CORTICUS revelou uma associação entre a toma de etomidato antes da aleatorização e maior incidência de mortalidade tanto no GT (45,1% vs 31,5%) quanto no GP (40,0% vs 29,6%,  $p = 0,003$ ) (29), contrariando a noção de que a hidrocortisona contraria a insuficiência adrenal relativa causada pelo etomidato. Faz também uma comparação com o estudo Ger-Inf-05 indicando que o etomidato foi utilizado em frequência idêntica (26% no CORTICUS e 24% no Ger-Inf-05). Arabi *et al* também fazem uma análise de subgrupos e determinam que, no que respeita à mortalidade aos 28 dias, não houve interação significativa entre o tratamento administrado e o etomidato. No artigo onde são publicados os resultados do estudo APROCCHSS, não é feita menção à administração de etomidato, seja na pré-admissão ou na pós-admissão. No entanto, numa carta de 2018 em resposta a Arafah (38), Annane *et al* esclarecem que nenhum doente recebeu etomidato antes ou depois da aleatorização. Também no estudo ADRENAL não foi utilizado etomidato antes ou depois da aleatorização. Assim, independentemente do efeito inibitório que o etomidato possa ter, o seu uso não explica a diferença de resultados entre os grupos A e B.

A necessidade de ventilação mecânica foi utilizada como critério de inclusão no estudo Ger-Inf-05 (grupo A) e no estudo ADRENAL (grupo B). No entanto, a nossa análise estatística não mostrou existir relação entre a percentagem de doentes a necessitar de ventilação mecânica à admissão e a mortalidade aos 28 dias (coeficiente = 0,0334; valor  $p = 0,6218$ ). A ocorrência de SDRA só é indicada no estudo Ger-Inf-05 e, por isso, torna-se impossível fazer comparações entre este e outros estudos no que toca a esta variável. A PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>, marcador de falência pulmonar, também não mostrou estar relacionada com a mortalidade aos 28 dias (coeficiente = -0,0390; valor  $p = 0,1753$ ). Assim, o grau de falência pulmonar não explica a diferença de resultados entre os grupos A e B.

Song *et al*, no seu estudo já referido (22), indicam um nível alto de lactato como sendo um factor de risco independente para a mortalidade aos 7 e 28 dias. Contudo, na nossa meta-análise verificou-se que a concentração de lactato sérico não se relaciona de forma estatisticamente significativa com a mortalidade aos 28 dias nos estudos incluídos (coeficiente = -0,0266; valor  $p = 0,6778$ ). Assim, este também não deve ser o factor explicativo da

diferença de resultados entre os grupos A e B. No entanto, vale a pena anotar que o lactato se apresenta tendencialmente mais alto no grupo A.

Song *et al* referem também a TFGe como factor de risco independente para a mortalidade aos 7 dias. Nos estudos incluídos na nossa meta-análise não são dados valores relativos a esta variável. Valores relativos à creatininémia também não são indicados em muitos estudos, mas pode-se verificar que a mediana no estudo de Bollaert *et al*, o único estudo do grupo A a indicar a creatininémia, é muito superior às médias e medianas dos estudos do grupo B. Relativamente à necessidade de substituição renal, esta foi muito heterogénea no grupo B, com valores entre 2% e 64% nos GTs e entre 3% e 75% nos GPs, sendo que não existem diferenças estatisticamente significativas entre o GT e o GP de cada estudo. No grupo A, só o estudo APROCCHSS apresenta dados, que são semelhantes entre GT e GP. Quando comparamos este ao ADRENAL, vemos uma clara diferença entre os dois, sendo os valores mais altos do APROCCHSS (27% vs 12% no GT, 28% vs 13% no GP). Assim, o grau de disfunção renal poderá estar associado à diferença nos resultados entre estudos do grupo A e B, no sentido em que doentes com maior disfunção renal beneficiarão mais do uso da hidrocortisona, mas essa associação não é clara.

Relativamente ao sexo, a nossa meta-análise mostra que não existe relação estatisticamente significativa entre o sexo masculino e a mortalidade aos 28 dias (coeficiente = -0,1204; valor  $p = 0,0735$ ). Verifica-se, também, que a percentagem de homens é semelhante entre o GT e o GP de cada grupo. Assim, este não é o factor causador da discrepância entre os resultados dos estudos do grupo A e B. O mesmo se verifica em relação à idade (coeficiente = 0,0046; valor  $p = 0,9275$ ).

Uma comparação da gravidade de doença entre doentes do grupo A e do grupo B por meio de *scores* torna-se difícil, pelo facto de os estudos do grupo A fazerem uso preferencial do SAPS I/II e os do grupo B fazerem uso preferencial do *score* APACHE II e do *score* SOFA. Na nossa meta-análise ao *score* APACHE II, verifica-se que este não se associa de forma estatisticamente significativa com a mortalidade aos 28 dias no grupo B (coeficiente = 0,0476; valor  $p = 0,260$ ). Na meta análise ao *score* SOFA, verifica-se também que não existe uma relação entre este e a mortalidade aos 28 dias dos estudos incluídos, desta vez já contando com um estudo do grupo A (APROCCHSS) (coeficiente = 0,0407; valor  $p = 0,266$ ). O SAPS II é o único que permite fazer algum tipo de comparação directa entre os dois grupos, uma vez que é dado por dois estudos do grupo A (Ger-Inf-05 e APROCCHSS) e dois estudos do grupo B (Briegel *et al* e CORTICUS). De entre estes, os estudos do grupo A apresentam médias e desvios-padrão maiores, tanto nos GTs como nos GPs. Os valores são semelhantes entre o GT e o GP dentro de cada estudo. Fazendo uma comparação directa entre o APROCCHSS e o CORTICUS, os doentes do APROCCHSS são claramente doentes mais graves (SPAS II:  $56 \pm 19$  vs  $49,5 \pm 17,8$  no GT; *score* SOFA:  $12 \pm 3$  vs  $10,6 \pm 3,4$  no GT).

Poder-se-ia fazer ainda o seguinte raciocínio: comparem-se os valores do SAPS II e *score* SOFA dos estudos APROCCHSS e Briegel *et al*. Estes *scores* são semelhantes em ambos. Seguidamente, compare-se o *score* APACHE do estudo de Briegel *et al* com o dos outros. O de Briegel *et al* é claramente maior do que todos excepto que o de Arabi *et al* (o estudo de Arabi *et al* é distinto dos outros, no sentido em que a totalidade da população do estudo é cirrótica). Isto poderá indicar um estado clínico mais grave nos doentes dos estudos do grupo A. No entanto é preciso muito cuidado ao fazer este tipo de raciocínio, pois o risco de mortalidade dado pelo *score* APACHE II está muito dependente da indicação para a admissão à UCI (25). Venkatesh *et al*, num artigo de 2019 (46), esclarecem que numa análise de subgrupos aos doentes do estudo ADRENAL com APACHE II >25 não se verificou um benefício na mortalidade. O facto de não se ter verificado uma relação estatisticamente significativa entre o *score* APACHE II e o *score* SOFA e a mortalidade a 28 dias pode indicar a existência de um limiar de gravidade abaixo do qual a hidrocortisona não traga benefício e acima do qual já traga. Assim, o grau de gravidade de doença dado pelos *scores* poderá explicar a diferença nos resultados entre os grupos A e B, mas não é claro.

Os dados sobre o tipo de admissão são escassos para o grupo B e apresentam heterogeneidade em ambos os grupos mas semelhança entre GT e GP dentro de cada estudo, não sendo possível tirar relações sobre a implicação que este factor terá na justificação da diferença nas mortalidades entre os grupos A e B. No entanto, fica a nota de que Rygård *et al* não encontraram relação entre este e a mortalidade a 28 dias na sua revisão sistemática (médica: RR = 0,99 (IC 95% = 0,83-1,20); valor  $p$  = 0,95; cirúrgica: RR = 0,63 (0,35-1,12); valor  $p$  = 0,11; mista: RR = 0,95 (0,09-8,73); valor  $p$  = 0,93).

Relativamente ao principal foco de infecção, verifica-se uma predominância dos pulmões nos GTs e GPs dos estudos do grupo A. O grupo B está repartido entre foco pulmonar e abdominal. É de notar que no maior estudo do grupo B o principal foco de incidência é pulmonar. Assim, não é possível tirar conclusões acerca da influência deste factor na diferença de resultados entre os estudos dos grupos A e B.

Os três estudos do grupo A indicam quantos doentes não responderam ao teste da corticotropina, mas só 2 do grupo B. Os valores são heterogéneos entre estudos mas semelhantes entre GT e GP dentro de cada estudo, com excepção do estudo de Bollaert *et al*, onde os valores são 18% e 42% para o GT e GP, respectivamente. Apesar de se ter verificado uma diminuição mais acentuada da mortalidade nos doentes não responsivos ao teste da corticotropina no estudo Ger-Inf-05, esse efeito não se verificou nos estudos CORTICUS e APROCCHSS (38). Assim, é pouco provável que este factor seja a resposta à questão em estudo.

Nos estudos do grupo A, verifica-se uma muito maior adequação do antibiótico utilizado ao agente patogénico do que no grupo B. A adequação é igual entre o GT e o GP

dentro de cada grupo. A iniciação de antibioterapia empírica apropriada é uma das facetas mais importantes na gestão efectiva de infecções causadoras de choque séptico. A falha na sua adequação está associada a aumento substancial da morbidade e mortalidade (14). No entanto, a mortalidade nos estudos do grupo A é maior do que no grupo B, se bem que de forma não estatisticamente significativa. Assim, a adequação da antibioterapia não será a resposta à questão colocada. Estes factos, tomados em conjunto, sugerem imediatamente que os doentes do grupo A se encontravam em estado mais grave à admissão do que os do grupo B pois, apesar de uma antibioterapia mais adequada, acabaram por ter maior mortalidade.

Rygård *et al*, na sua revisão sistemática, verificaram não haver relação entre o uso de corticosteróides e a ocorrência de hemorragia gastrointestinal (RR = 1,09 (0,80-1,46); valor  $p = 0,59$ ) e infecções secundárias (RR = 1,05 (0,95-1,16); valor  $p = 0,31$ ). Também verificaram uma relação entre uso de corticosteróides e hiperglicémia (RR = 1,11 (1,07-1,16; valor  $p < 0,0001$ ) e hipernatrémia (RR = 1,67 (1,35-2,07); valor  $p < 0,0001$ ). Nos dados recolhidos para esta revisão sistemática, a incidência de superinfecções foi heterogénea entre estudos de ambos os grupos e sem diferença estatística entre GT e GP dentro de cada estudo. A ocorrência de hemorragia gastrointestinal foi muito superior no estudo de Arabi *et al*, o que se relaciona perfeitamente com o facto de a população utilizada nesse estudo ser inteiramente constituída por cirróticos, que apresentou diferença estatística entre o GT e GP, sendo a ocorrência superior no GT. Relativamente à recorrência de choque, só o CORTICUS e o estudo de Arabi *et al* indicam haver uma diferença estatisticamente significativa entre GT e GP, com maior ocorrência no GT. O estudo de Bollaert *et al*, o APROCCHSS e o ADRENAL indicam não haver diferença estatisticamente significativa entre GT e GP. Os outros estudos não dão informação quanto a este factor. Assim, a ocorrência de efeitos adversos relacionados com os corticosteróides não deverá ser o factor causador da diferença de resultados entre os grupos A e B.

Voltando à questão inicial: se os corticosteróides melhoram o estado hemodinâmico do doente e revertem o choque mais rapidamente, o que explica a diferença na redução da mortalidade entre os vários estudos?

Considerando que a mortalidade geral é superior nos estudos do grupo A apesar de uma antibioterapia mais adequada, considerando a existência de heterogeneidade na interpretação dos critérios da Sepsis-2, considerando a utilização em maior frequência e variedade de vasopressores no grupo A, considerando os níveis mais altos de lactato e de disfunção renal nos estudos do grupo A e considerando as pontuações mais altas nos scores de gravidade no grupo A, parece que o factor dominante causador da diferença nos resultados entre os estudos do grupo A e B é o estado clínico à admissão e o número de falências multiorgânicas por doente. Doentes com um estado clínico mais grave poderão beneficiar do

uso de hidrocortisona. Ritzel *et al* defendem a mesma ideia (21), tal como Saigal *et al*, que, no seu artigo de 2018 (17), chegam mesmo a afirmar que serão os doentes com uma mortalidade esperada superior a 40% que beneficiarão do uso de corticosteróides.

Para um esclarecimento mais profundo desta questão, é necessária a realização de mais estudos sobre o papel da fludrocortisona e sobre o efeito do desmame e de estudos que avaliem outros factores importantes como, por exemplo, o agente infeccioso e a fluidoterapia administrada.

Este estudo tem algumas fraquezas. São elas o facto de a pesquisa e selecção de artigos terem sido feitas por um só investigador, a inexistência de um protocolo, a não avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e a falta de informação relativa a alguns factores que impede a formulação de conclusões seguras.

### **Conclusão**

A análise estatística revela não existir benefício no uso da hidrocortisona na redução da mortalidade aos 28 dias quando considerado um intervalo de confiança a 95% (OR = 0,91 (IC95% = [0,81; 1,01])) mas existir benefício quando considerado um intervalo de confiança a 90%. Revela, também, uma taxa de mortalidade aos 28 dias maior nos estudos do grupo A comparativamente aos do grupo B, se bem que sem significado estatístico (41% vs 38% no GT e 53% vs 33% no GP). Verifica-se a existência de um estado clínico mais grave entre os doentes dos estudos do grupo A relativamente aos doentes dos estudos do grupo B. A gravidade do estado clínico parece ser o factor dominante responsável pela diferença de resultados relativamente ao efeito da hidrocortisona na mortalidade observado entre estudos dos grupos A e B, na medida em que um estado mais grave se associa a redução mais significativa da mortalidade. O desmame também poderá ter alguma implicação, sendo que uma cessação abrupta do corticosteróide parece associar-se com maior redução da mortalidade. São necessários mais estudos sobre o papel da fludrocortisona.

### **Financiamento**

Este estudo não recebeu qualquer financiamento de terceiros.

### **Conflito de interesses**

O autor declara a não existência de conflitos de interesse.

### **Aprovação ética**

Sendo este trabalho uma revisão sistemática, não necessita de aprovação ética.



## Referências

1. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
2. Lv QQ, Gu XH, Chen QH, Yu JQ, Zheng RQ. Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: A randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1810-4.
3. Zhou X, Hu C, Yao L, Fan Z, Sun L, Wang Y, et al. Effect of adjunctive corticosteroids on clinical outcomes in adult patients with septic shock - a meta-analysis of randomized controlled trials and trial sequential analysis. *J Crit Care*. 2018;48:296-306.
4. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *New Engl J Medicine*. 2018;378:797-808.
5. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *New Engl J Med*. 2018;378:809-18.
6. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775-87.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
8. Annane D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:70.
9. Venkatesh B, Cohen J. Hydrocortisone in Vasodilatory Shock. *Crit Care Clin*. 2019;35:263-75.
10. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical Care Med*. 1998;26:645-50.
11. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Critical Care Med*. 1999;27:723-32.
12. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-71.
13. Moreno R, Sprung CL, Annane D, Chevret S, Briegel J, Keh D, et al. Time course of organ failure in patients with septic shock treated with hydrocortisone: Results of the Corticus study. *Intensive Care Med*. 2011;37:1765-72.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304-77.
15. Ni YN, Liu YM, Wang YW, Liang BM, Liang ZA. Can corticosteroids reduce the mortality of patients with severe sepsis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37:1657-64.
16. Rygaard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44:1003-16.



17. Saigal S, Poddar B. Steroids in septic shock: Magic bullet or hype? *National Med J India*. 2018;31:353-5.
18. Annane D, Sébille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Med*. 2006;34:22-30.
19. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, Cooper DJ, Hébert PC, Singer J, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Critical Care Med*. 2009;37:811-8.
20. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Hydrocortisone Compared with Placebo in Patients with Septic Shock Satisfying the Sepsis-3 Diagnostic Criteria and APROCCHSS Study Inclusion Criteria: A Post Hoc Analysis of the ADRENAL Trial. *Anesthesiology*. 2019;131:1292-300.
21. Ritzel K, Reincke M, Nitschmann S. [Corticoids in patients with septic shock : Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock (ADRENAL) trial and Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock (APROCCHSS)]. *Internist*. 2018;59:868-70.
22. Song JE, Kim MH, Jeong WY, Jung IY, Oh DH, Kim YC, et al. Mortality risk factors for patients with septic shock after implementation of the surviving sepsis campaign bundles. *Infect Chemother*. 2016;48:199-208.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, and the PG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-9.
24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
25. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Cri Care Med*. 1985;13:818-29.
26. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957-63.
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
28. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:Cd002243.
29. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *New Engl J Med*. 2008;358:111-24.
30. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: A randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182:1971-7.
31. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Stotz M, Terblanche M, Ashby D, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: A pilot randomized controlled trial. *Critical Care Med*. 2014;42:1325-33.
32. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: the VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:509-18.
33. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644-55.

34. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
35. Toma A, Stone A, Green RS, Gray S. Steroids for patients in septic shock: The results of the CORTICUS trial. *CJEM.* 2011;13:273-6.
36. Park HY, Suh GY, Song JU, Yoo H, Jo IJ, Shin TG, et al. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock: A retrospective observational study. *Critical Care.* 2012;16:R3.
37. Ibarra-Estrada MA, Chavez-Pena Q, Reynoso-Estrella CI, Rios-Zermeno J, Aguilera-Gonzalez PE, Garcia-Soto MA, et al. Timing, method and discontinuation of hydrocortisone administration for septic shock patients. *World J Crit Care Med.* 2017;6:65-73.
38. Schlegel A. Glucocorticoids with or without fludrocortisone in septic shock. *New Engl J Med.* 2018;379:893.
39. Ngaosuwan K, Ounchokdee K, Chalermchai T. Clinical Outcomes of Minimized Hydrocortisone Dosage of 100 Mg/Day on Lower Occurrence of Hyperglycemia in Septic Shock Patients. *Shock.* 2018;50:280-5.
40. Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, Gharbi R, Fekih Hassen M, Elatrous S. Comparison between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone during Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Shock.* 2019;52:481-6.
41. Duran BA, Badgett RG, Simpson SQ. Hydrocortisone plus fludrocortisone reduced mortality at 90 days in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 2018;168:JC68-JC9.
42. Huh JW, Choi HS, Lim CM, Koh Y, Oh YM, Shim TS, et al. Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: A pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology.* 2011;16:1088-95.
43. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'Honneur G, Timsit JF, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:341-8.
44. Marik PE. Etomidate in critically ill Patients. Is it safe? *Critical Care Med.* 2012;40:301-2.
45. Hyvernats H, Barel R, Gentilhomme A, Césari-Giordani JF, Freche A, Kaidomar M, et al. Effects of increasing hydrocortisone to 300mg per day in the treatment of septic shock: A pilot study. *Shock.* 2016;46:498-505.
46. Venkatesh B, Cohen J. Why the Adjunctive Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients With Septic Shock (ADRENAL) Trial Did Not Show a Difference in Mortality. *Critical Care Med.* 2019;47:1785-8.

## **Anexos**

### Anexo I

Algoritmos de pesquisa utilizados nas várias bases de dados.

PubMed / MEDLINE:

("Shock, Septic/mortality"[Mesh]) AND "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]

OR

("Shock, Septic"[Mesh] AND "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]) AND ("Mortality"[Mesh] OR "Survival"[Mesh])

OR

(septic shock OR sepsis) AND (corticosteroid\* OR adrenal cortex hormone\* OR corticotherap\* OR hydrocortisone OR fludrocortisone) AND (mortality OR death OR survival) Filters activated:

Field: Title/Abstract

Embase:

('septic shock'/exp AND 'corticosteroid'/exp) AND ('mortality'/exp OR 'survival'/exp)

OR

('septic shock':ab,ti OR sepsis:ab,ti) AND (corticosteroid:ab,ti OR 'corticosteroid therapy':ab,ti OR hydrocortisone:ab,ti OR fludrocortisone:ab,ti) AND (mortality:ab,ti OR survival:ab,ti OR death:ab,ti)

AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'short survey'/it) AND [1998-2019]/py

CENTRAL:

(septic shock OR sepsis)

AND

(Adrenal Cortex Hormones OR corticosteroid\* OR adrenal córtex hormone\* OR corticotherap\* OR hydrocortisone OR fludrocortisone)

AND

(mortality OR death OR survival)

ClinicalTrials.gov:

Condition or disease:

“septic shock” OR sepsis

Other terms:

corticotherapy OR corticosteroid OR corticosteroids OR hydrocortisone OR fludrocortisone

Status: Recruitment: Completed

## Anexo II

*Tabela 6 - Tabela de documentação da estratégia de pesquisa.*

<b>Nome da base de dados</b>	<b>Plataforma</b>	<b>Cobertura temporal</b>	<b>Data de pesquisa</b>	<b>Número de resultados</b>
MEDLINE	PubMed	1964-presente	10/12/2019	1057
CENTRAL	Cochrane Library	1990-presente	10/12/2019	377
Embase	Embase.com	1998-presente	13/12/2019	1294
ClinicalTrial.gov	ClinicalTrials.gov	2005-presente	13/12/2019	34

## Anexo III

Tabela 7 - Valores colhidos relativos às 25 características populacionais utilizadas na revisão sistemática.

	Autor	Ano	Sexo masculino (%)		Idade (anos ± DP)		Admissão médica (%)		Principal foco de infecção		Não responsivos à corticotropina (%)	
			GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
A favor de menor mortalidade (grupo A)	Bollaert <i>et al</i>	1998	15/22	12/19	66 (21;83) (amplitude)	56 (34;81) (amplitude)	8/22	7/19	Abdominal	Pulmão	4/22	8/19
	Annane <i>et al</i>	2002	96/150 (64)	104/149 (70)	62 ± 15	60 ± 17	89/150	90/149	Pulmão	Pulmão	114/150	115/149
	Annane <i>et al</i>	2018	402/614 (65,5)	424/626 (67,7)	66 ± 14	66 ± 15	495/601 (82,4)	499/616 (81,0)	Pulmão	Pulmão	184/382 (48,2)	170/398 (42,7)
Contra menor mortalidade (grupo B)	Briegel <i>et al</i>	1999	9/20	12/20	47 ± 4	51 ± 4	-	-	Abdominal	Abdominal	-	-
	Sprung <i>et al</i>	2008	166/251 (66)	166/248 (67)	63 ± 14	63 ± 15	80/249 (32)	93/246 (38)	Gastrointestinal	Gastrointestinal	125/243	108/244
	Arabi <i>et al</i>	2010	22/39 (56)	20/36 (56)	60,6 ± 12,6	59,3 ± 12,2	-	-	Abdominal	Abdominal	25/39 (76)	26/36 (79)
	Gordon <i>et al</i>	2014	18/31 (58)	18/30 (60)	61 (54;68) (AIQ)	60 (48;76) (AIQ)	-	-	Pulmão	Pulmão	-	-
	Gordon <i>et al</i> (braço norepinefrina)	2016	62/101 (61)	65/103 (63)	63 (52;76) (AIQ)	66 (54;76) (AIQ)	-	-	Pulmão	Pulmão	-	-
	Gordon <i>et al</i> (braço vasopressina)	2016	59/101 (58)	52/104 (50)	66 (57;76) (AIQ)	67 (59;77) (AIQ)	-	-	Pulmão	Pulmão	-	-
	Lv <i>et al</i>	2017	33/58	37/60	68,8 ± 12,6	64,8 ± 16,7	-	-	Pulmão	Abdominal	-	-
	Venkatesh <i>et al</i>	2018	1119/1853 (60,4)	1140/1860 (61,3)	62,3 ± 14,9	62,3 ± 14,9	1273/1849 (68,8)	1266/1860 (61,3)	Pulmão	Pulmão	-	-

AIQ - amplitude interquartil; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; CC – corticosteróides; Cinzento – dados utilizados na meta-análise; CT - corticotropina; DP - desvio padrão; GP - grupo placebo; GT - grupo de tratamento; PaO<sub>2</sub>:FIO<sub>2</sub> – rácio entre a pressão parcial de O<sub>2</sub> no sangue arterial e a fração de O<sub>2</sub> inspirado; SAPS I/II - *Simplified Acute Physiology Score I/II*; SDRA – síndrome de dificuldade respiratória aguda; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; Sublinhado - sem significado estatístico, como indicado no artigo original; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 7 (continuação)

Tempo entre diagnóstico de choque e aleatorização ou início de CT (horas ± DP)		SAPS II (± DP)		APACHE II (± DP)		SOFA (± DP)		Lactato sérico (mmol/L ± DP)	
GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
144 ± 120	120 ± 72	14 ± 3 (SAPS)	14 ± 3 (SAPS)	-	-	-	-	2,0 (0,9;4,6) (amplitude)	1,9 (0,9;8,0) (amplitude)
7,8 ± 5,8	7,6 ± 3	60 ± 19	57 ± 19	-	-	-	-	4,6 ± 4,4	4,3 ± 4,3
-	-	56 ± 19	56 ± 19	-	-	12 ± 3	11 ± 3	4,44 ± 5,23	4,28 ± 4,64
20,7 ± 3,67	26,5 ± 4,39	55 ± 4	55 ± 5	26 ± 1	27 ± 1	12,8 ± 0,6	11,8 ± 0,6	3,8 ± 0,8	3,4 ± 1,0
-	-	49,5 ± 17,8	48,6 ± 16,7	-	-	10,6 ± 3,4	10,6 ± 3,2	3,9 ± 3,6	4,1 ± 4,1
10,0 ± 21,0	14,2 ± 15,9	-	-	30 ± 7,4	29,3 ± 8,0	14,6 ± 3,7	14,3 ± 3,7	2,8 ± 3,2	3,0 ± 3,4
3,5 (0,4;5,3) (AIQ)	4,0 (1,4;5,9) (AIQ)	-	-	19 (14;22) (AIQ)	20 (17;25) (AIQ)	-	-	2,1 (1,4;5,0) (AIQ)	1,8 (1,3;2,7) (AIQ)
3,7 (1,7;5) (AIQ)	3,5 (1,4;5,4) (AIQ)	-	-	24 (20;30) (AIQ)	23 (18;30) (AIQ)	6,1 ± 3,1	6,3 ± 3,5	2,6 (1,4;4,5) (AIQ)	2,2 (1,4;3,2) (AIQ)
3,2 (1,8;5) (AIQ)	2,5 (2;5,4) (AIQ)	-	-	24 (19;30) (AIQ)	24 (19;29) (AIQ)	6,1 ± 3,4	5,8 ± 3,1	2,1 (1,4;4,3) (AIQ)	2,3 (1,5;3,9) (AIQ)
-	-	-	-	25,5 (9,5) (AIQ)	21,3 (6,9) (AIQ)	11,9 ± 3,3	9,9 ± 3,0	5,7 ± 3,8	4,4 ± 3,2
20,9 ± 91,9	21,2 ± 83,4	-	-	24,4 (19,0;29,0) (AIQ)	23,0 (18,0;29,0) (AIQ)	-	-	34,2 ± 29,1 (mg/dl) (3,8 ± 3,2 mmol/L)	34,5 ± 28,2 (3,8 ± 3,1)

Tabela 7 (continuação)

Glicemia (mg/dL ± DP)		PaO2:FIO2 (± DP)		Ocorrência de SDRA (%)		Suporte Ventilatório (%)		Etomidato pré-admissão (%)	
GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
200 ± 71	180 ± 82	179 ± 74	190 ± 85	-	-	-	-	-	-
-	-	176 ± 120	171 ± 124	-	-	150/150	149/149	0/150 nas 6 horas anteriores	0/149 nas seis horas anteriores
10,5 ± 5,9 (mmol/L) (189,2 ± 106,3 mg/dL)	10,6 ± 6,2 (191,0 ± 111,7)	197,3 ± 102,1	190,2 ± 99,8	320/610 (52,5)	328/616 (53,2)	567/614 (92,3)	569/623 (91,3)	-	-
-	-	165 ± 24	140 ± 18	-	-	20/20	20/20	-	-
140 ± 65	137 ± 50	162 ± 89	154 ± 73	-	-	228/251 (91)	212/246 (86)	51/251 (20,3) (+22 pós-admissão (8,8))	45/248 (18,1) (+20 pós-admissão (8,1))
-	-	180,0 (173,0) (AIQ)	236,5 (182,0) (AIQ)	-	-	34/39 (87)	28/36 (78)	14/39 (36)	9/36 (25)
-	-	225 (146;344) (AIQ)	152 (90;228) (AIQ)	-	-	23/31 (74)	25/30 (83)	-	-
-	-	171 (104;264) (AIQ)	195 (130;328) (AIQ)	-	-	62/101 (61)	61/103 (59)	-	-
-	-	190 (122;318) (AIQ)	189 (122;301) (AIQ)	-	-	55/101 (54)	58/104 (56)	-	-
-	-	-	-	-	-	52/58 (89,7)	51/60 (85)	-	-
-	-	164,6 ± 91,3	166,4 ± 91,9	-	-	1845/1849 (99,8)	1855/1857 (99,9)	3/1853	3/1860

Tabela 7 (continuação)

Creatininemia (mg/dL ± DP)		TFGe		Substituição Renal (%)		Epinefrina (%)		Norepinefrina (%)		Dopamina (%)		Dobutamina	
GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP	GT	GP
14 (6;61) (amplitude)	17 (5;52) (amplitude)	-	-	-	-	19/22	14/19	2/22	6/19	16/22	16/19	7/22	6/19
-	-	-	-	-	-	41/150	31/149	46/150	48/149	136/150	137/149	53/150	51/149
-	-	-	-	161/596 (27,0)	168/598 (28,1)	53/585	58/582	534/590	552/595	2/580	1/580	81/584	95/583
1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	-	-	6/20	6/20	0/20	0/20	-	-	-	-	0/20	0/20
-	-	-	-	-	-	35/251 (14)	22/248 (9)	224/251 (89)	231/248 (93)	27/251 (11)	29/248 (12)	-	-
-	-	-	-	25/39 (64)	27/36 (75)	-	-	-	-	-	-	-	-
85 (66;129) (AIQ) (μmol/L) (1 (0,7;1,5) mg/dL)	97 (54;199) (AIQ) (1,1 (0,6;2,3))	-	-	2/31 (6)	2/30 (7)	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	2/101 (2)	3/103 (3)	-	-	81/101	73/103	-	-	-	-
-	-	-	-	2/101 (2)	4/104 (4)	-	-	76/101	79/104	-	-	-	-
1,9 ± 1,3	1,5 ± 0,9	-	-	24/58 (41,4)	18/60 (30)	-	-	-	-	-	-	-	-
2,2 ± 2,0	2,1 ± 1,7	-	-	228/1849 (12,3)	242/1857 (13,0)	134/1853 (15,1)	113/1860 (17,3)	1823/1853 (98,4)	1821/1860 (99,7)	-	-	-	-

Tabela 7 (continuação)

Vasopressina (%)		Dose máxima de norepinefrina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \pm \text{DP}$ )		Adequação dos antibióticos (%)	
GT	GP	GT	GP	GT	GP
-	-	1,3 (0,4;2,2) (amplitude)	1,1 (0,2;1,8) (amplitude)	-	-
-	-	1,1 $\pm$ 1,1	1,0 $\pm$ 1,1	137 (91)	141 (95)
0/577	1/580	1,02 $\pm$ 1,61	1,14 $\pm$ 1,66	595/614 (96,9)	602/626 (96,2)
-	-	0,4 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,3	17/20	16/20
-	-	0,5 $\pm$ 0,6	0,4 $\pm$ 0,5	126/173 (72,8)	145/184 (78,8)
-	-	0,3 (0,54) (AIQ)	0,17 (0,46) (AIQ)	-	-
31/31 (após inclusão e antes do CC)	30/30	0,16 (0,12;0,25) (AIQ)	0,18 (0,08;0,30) (AIQ)	-	-
0/101	0/103	0,2 (0,12;0,42) (AIQ)	0,16 (0,1;0,27) (AIQ)	-	-
101/101 (após inclusão)	104/104	0,16 (0,1;0,3) (AIQ)	0,15 (0,1;0,28) (AIQ)	-	-
-	-	1,7 $\pm$ 2,1	1,2 $\pm$ 1,4	48/58 (82,8)	47/60 (78,3)
280/1853 (15,1)	321/1860 (17,3)	-	-	-	-