

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 18º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,
tal como submetido pelo autor

© 2017 pelo autor

CORTICOIDES SISTÉMICOS NAS INFECÇÕES BACTERIANAS



**18º CONGRESSO
NACIONAL DE PEDIATRIA
25 — 27 OUT 2017**

**Centro de Congressos
Alfândega do Porto**

Filipa Prata

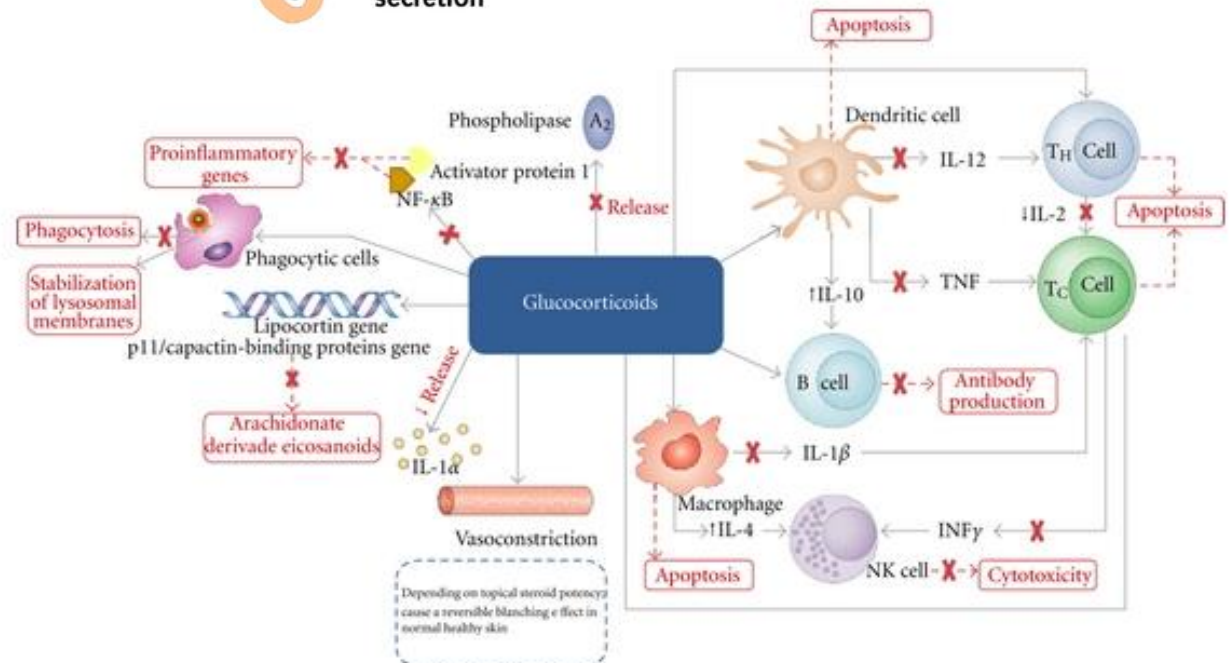
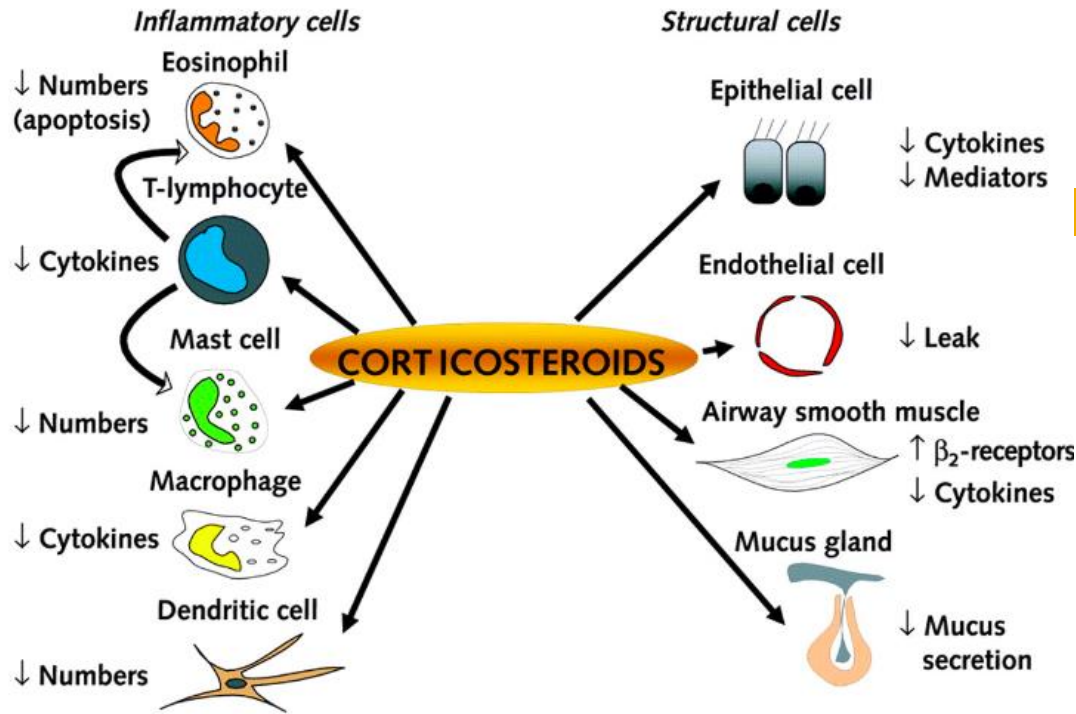
Introdução

Corticoides sistêmicos nas Infecções bacterianas

Sim ou não?



Corticoides



Meningite Bacteriana Aguda

Rápida proliferação bacteriana LCR (ausência de anticorpos e complemento)

+ resposta imune hospedeiro



Inflamação importante do espaço subaracnoideu com graves consequências em termos de morbilidade e mortalidade

Meningite Bacteriana Aguda

Constituintes bacterianos

(peptidoglicanos parede celular gram+, endotoxinas gram -)

↓

Libertação no espaço subaracnoideu de citocinas (IL, TNF α), factor de agregação plaquetária....

↓

Cascata inflamatória



Lesão tecidular

Administração antibióticos



Lise bacteriana com
libertação de endotoxinas
Destruição tecidular

Exsudado
inflamatório



Edema

Meningite Bacteriana Aguda

Inflamação do espaço subaracnoideu e parênquima cerebral

- Aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE)
- Edema e vasculite cerebral
- Aumento da PIC
- Obstrução parcial ou total da circulação do LCR → Hidrocefalia
- Perda da autorregulação da circulação cerebral
- Hipoxia cortical, acidose LCR



Deterioração neurológica com sequelas graves

Relacionada com a gravidade do processo inflamatório

Meningite Bacteriana Aguda

Antibióticos esterilizam LCR

Corticóides adjuvantes – alteram o processo agudo inflamatório

- Propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras
- Limitam produção dos mediadores inflamação (IL-1, IL-6, TNF)
- Limitam a produção de exsudado → reduzindo edema e PIC
- Melhoram a circulação LCR e estabilizam a BHE

Meningite Bacteriana Aguda

A decisão de utilizar corticoides como adjuvante na suspeita de meningite bacteriana deve ser individualizada, ponderando:

- O agente etiológico
- A antibioticoterapia empírica prescrita
- A capacidade para administrar Dexametasona antes ou em simultâneo com a 1ª toma de antibiótico
- Os potenciais efeitos adversos

Meningite Bacteriana Aguda

Utilização aprovada e recomendada

- Meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Maioria estudos efectuados na era pré vacina Hib - principal causa de meningite

Redução do défice auditivo

Sem redução da mortalidade ou outros défices neurológicos

Em países desenvolvidos

2015 meta-análise, 18 ensaios (2511 crianças): redução da perda auditiva grave (Hib), em crianças de países desenvolvidos, sem redução da mortalidade ou outros défices neurológicos

[Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD004405.](#)
Estudo retrospectivo de 27 hospitais EUA (2780 crianças, 2001-2006): sem redução da mortalidade

[Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, Shah SS. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. JAMA 2008; 299:2048.](#)

Meningite Bacteriana Aguda

Controverso

- Meningite por *Streptococcus pneumoniae*

Poucos casos para ensaios alargados com significado estatístico

Antibioticoterapia empírica Vancomicina + cefalosporina 3ª geração

Dexametasona – redução permeabilidade da BHE – risco menor passagem de vancomicina para o LCR (atraso na esterilização)

A penetração da rifampicina não é afectada

Não recomendada

- Meningite por *Neisseria meningitidis*, enterococos gram-

Meningite Bacteriana Aguda

Dexametasona

- Melhor penetração na BHE
- Baixa actividade mineralocorticoide
- Deve ser administrada antes ou durante o antibiótico
- Sem benefício > 1 h (não há estudos que comprovem este dado)
- 0,15 mg/kg/dose ev, 6/6 horas durante 2 a 4 dias
- Esquema 2 dias eficácia $\approx$ 4 dias, menor risco de toxicidade

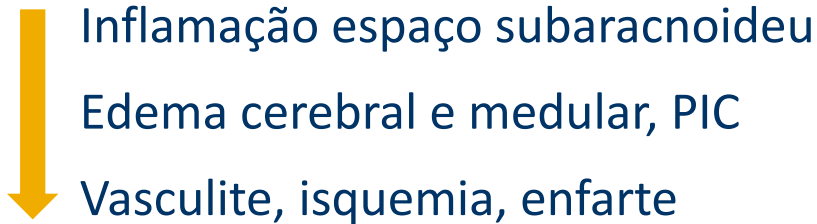
Efeitos adversos

- Hemorragia GI (1 a 2%)
- Recorrência da febre (após 24 de apirexia) após descontinuação

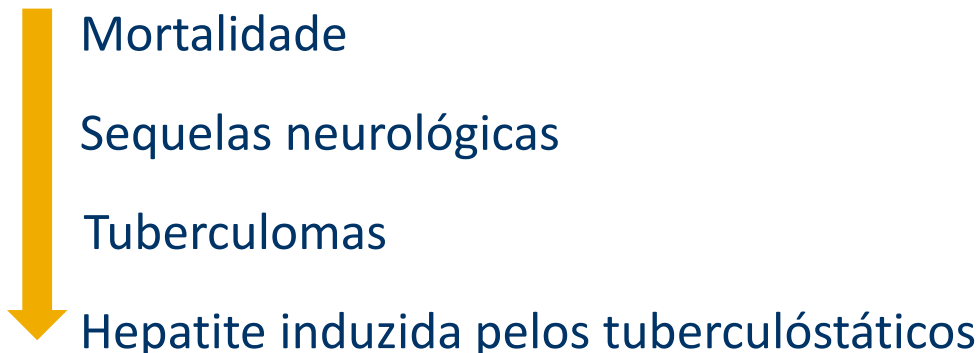
M. tuberculosis

Utilização consensual

- **Meningite** (inflamação causada Mt e pela acção antibióticos)



Riscos: efeito imunossupressor, redução inflamação meníngea, interacção rifampicina



M. tuberculosis

Utilização consensual

- **Pericardite**

Inflamação pericárdio - derrame - fibrose, adesão - pericardite constrictiva

Melhoria clínica, redução da mortalidade, necessidade de pericardiocentese e/ou pericardiectomia,

- **Granuloma endobrônquico**

- **Tuberculose miliar**

Sem resultados conclusivos

- **Derrame pleural**

- **Doentes VIH**

Sépsis e choque séptico

- A utilização de corticoides altera o prognóstico?
- Quando iniciar corticoides? Desde o início do quadro? Apenas no choque refractário?
- Qual a definição correta de choque refractário e de insuficiência da supra-renal?
- Qual o corticoide a usar e em que dose?
- Existe o risco de efeitos adversos?

Sépsis e choque séptico

- Inflamação sistêmica descontrolada → progressão para falência orgânica e eventual morte
- Stress → aumento ACTH → Supra-renal (SR) incapaz de produzir cortisol suficiente para as necessidades
- Baixas doses de corticoides na Insuficiência relativa da SR mimetizando produção fisiológica
 - Reversão do choque
 - Resposta imune
 - Perfil hemodinâmico (aumenta tônus vascular)

Sépsis e choque séptico

- Utilização de corticoides na sépsis – controvérsia desde os anos 50
- Poucos ensaios clínicos randomizados com número suficiente de doentes para ter significado estatístico
- Na maioria dos estudos não houve diferença entre os 2 grupos
 - Mortalidade
 - Dias de administração de inotrópicos
 - Duração da ventilação mecânica
 - Tempo de resolução da falência orgânica
 - Duração do internamento em Cuidados Intensivos

Wondim MelKam et al. International Journal of Pharma and Research (IJPSR). 2015:6

Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy severe sepsis: Observations from the RESOLVE study: Pediatr Crit Care Med.2011; 12: 2-8

Sépsis e choque séptico

Consensual a administração de corticóides:

- **Choque séptico refratário** – Falência orgânica por hipotensão refractária à terapêutica com aminas vasopressoras mantida após adequada administração de fluidos e/ou hipoglicemia

→ falência da SR

- **Choque séptico em doentes com risco de Insuficiência da SR**

Terapêutica com crónica com corticóides

Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-SR

Hiperplasia congénita da SR

Sépsis e choque séptico

Hidrocortisona

- Maior experiência (foi utilizada em mais ensaios clínicos)
- Substitui directamente cortisol, independente de transformação metabólica
- Actividade intrínseca de mineralocorticoide e vasopressora
- Tratamento *life saving* – insuficiência SR em crianças com sepsis grave associa-se a mau prognóstico

Artrite séptica

Corticoides como adjuvantes na artrite séptica. Qual o racional?

Proliferação bactérias inicia resposta inflamatória aguda

Activação dos linfócitos T CD4 (exotoxinas) e Activação Toll-like receptors

Libertação de citocinas pró-inflamatórias no líquido sinovial:

- Elevadas concentrações do TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-17, IL-6
 - estimulam a diferenciação osteoclástica e a reabsorção óssea
- Libertação metaloproteínases da matrix → degradação óssea e da cartilagem
- Aumento da produção de líquido sinovial → ↑ pressão intrarticular
dificulta a chegada de sangue e nutrientes à articulação → rápida progressão para necrose e degradação dos condrócitos

Artrite séptica

Antibioticoterapia correcta ➡ processo inflamatório prolongado, recuperação + lenta e lesão residual da articulação

Dexametasona liga-se aos receptores dos corticoides exerce um efeito inibitório na proliferação e diferenciação das células T e B

- Redução dos níveis de cel. T e macrófagos intra sinovial
- Redução da produção de citoquinas e metaloproteinases
- Inibição da fosfolipase A2 (potente produtor intracelular de prostaglandinas, radicais livres e leucotrienos)
- Produção de elastase e collagenase.

Artrite séptica

Início precoce de Dexametasona

- Melhoria clínica e laboratorial mais rápida
- Redução tempo de hospitalização
- Redução da disfunção residual no final da terapêutica e das sequelas
- Recorrência sintomas (febre e dor articular) durante hospitalização após completar 4 dias de corticoide
- Duração total de antibioticoterapia semelhante ambos grupos (3 a 4 semanas)

TABLE 4 Clinical and Laboratory Parameters of Improvement in Children With Septic Arthritis Treated With Antibiotics Alone or With Dexamethasone

Parameter	Antibiotics, Mean (95% CI)	Antibiotics and Dexamethasone, Mean (95% CI)	<i>p</i> ^a
First day fever <38°C	3.9 (2.9–4.9)	2.3 (2.1–2.5)	.002
First day CRP <1 mg/dL	8.4 (6.9–9.9)	5.3 (4.0–6.6)	.002
Hospital stay, d	10.7 (9.4–12.1)	8.0 (6.8–9.2)	.004
Duration intravenous treatment, d	11.4 (9.7–13.1)	7.1 (5.9–8.3)	<.001
Time to full recovery, d	10.0 (8.5–11.6)	6.3 (4.9–7.7)	<.001

Dexamethasone therapy for Septic Arthritis in Children. Fogel I, et al. Pediatrics 2015;136:e776

Sakinienne E, et al. Addition of corticosteroids to antibiotic treatment ameliorates the course of experimental Staphylococcus aureus arthritis. Arthritis Rheum. 1996; 39(9):1596-1605.

Odio CM, et al. Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. Pediatric Infect Dis J 2003; 22(10):883-888

Harel L, et al. Dexamethasone Therapy for septic arthritis in children: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. J Pediatric Orthop 2011; 31(2):211-215

Febre Tifoide

- **Utilização Dexametasona na Febre tifoide grave?**

Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexametasone. Hoffman SL, et al. N Engl J Med. 1984; 310(2):82.

- Estudo prospectivo, randomizado, dupla-ocultação, controlado com placebo, incluiu 38 doentes com **quadro grave de febre, diarreia, alterações SNC (obnubilação, delírio, estupor, coma) e choque** (5 e 54 anos), diagnóstico confirmado por cultura, todos medicados com cloranfenicol

Dexametasona 3mg/kg EV → 1mg/kg 6/6h, 48 horas

Mortalidade 10% vs 55,6% grupo placebo

Sem aumento de efeitos adversos, complicações, estado de portador, recidivas

Febre Tifoide

High-dose intravenous dexamethasone in the management of diarrheal patients with enteric fever and encephalopathy.

Southeast Asian J Trop Ned Public Health 2009

Estudo retrospectivo, doentes internados na UCI, hospital Dhaka, Bangladesh out 2006 a out 2007 com **encefalopatia e febre tifoide grave**. Identificados 23 doentes com isolamento de *S. Typhi* ou *S. Paratyphi* multirresistente, medicados com ceftriaxone ou ciprofloxacina ev

3/3 doentes não medicados com Dexametasona faleceram mortalidade 100%
20/20 doentes medicados com Dexametasona sobreviveram

Febre Tifoide

- **Mecanismo de acção da dexametasona na encefalopatia não está completamente esclarecido. Hipótese:**

Dexametasona reduz os níveis monocitoquinas, ácido araquidónico e radicais livres de O₂ e/ou inibe a acção tóxica, actua como antioxidante → reduz edema e congestão venosa cerebral

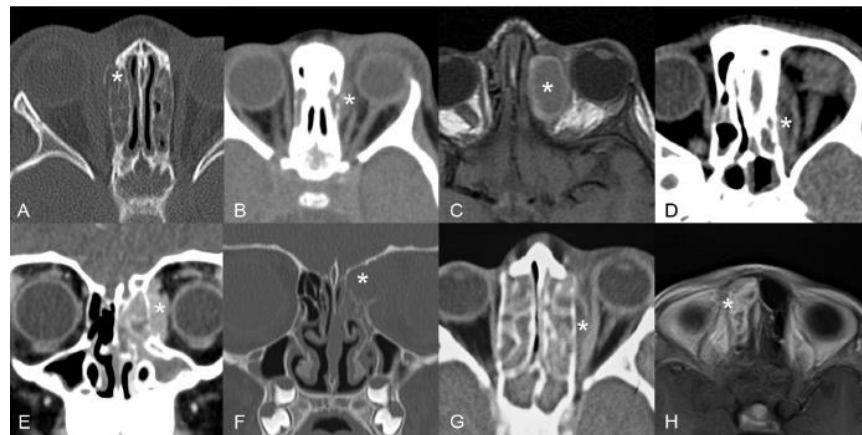
Dexametasona não é consensual mas recomendada pela OMS e vários grupos de peritos na Febre Tifóide complicada (encefalopatia e choque)

The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. WHO/V&B/03.07.

Current Trends in the Management of Typhoid Fever. Kalra, et al. MJAFI 2003;59:130-135.

Celulite da orbita e abscesso subperiósteo

- Situação grave com elevada morbilidade
- Extensão secundária infecção/inflamação dos seios perinasais (etmoidal, maxilar)
- Risco de compressão nervo óptico, perda da visão, trombose seio cavernoso, empiema/abscesso cerebral, meningite



- Antibióticos de largo espectro + drenagem de abscesso + corticoides intranasais + lavagem nasal SF
- Corticoides sistémicos? Controverso, poucos estudos

Celulite da orbita e abscesso subperiósteo

Corticoides sistêmicos

- Risco de supressão da resposta imune
- Vantagens:

Redução dos níveis de citocinas inflamatórias na mucosa

Redução do edema e congestão da mucosa – facilita drenagem

Melhora a resolução e cicatrização pós cirúrgica

- Qual o corticoide? Dexametasona? Metilprednisolona?
- Quantos dias? Qual o esquema?
- Em que fase do tratamento?

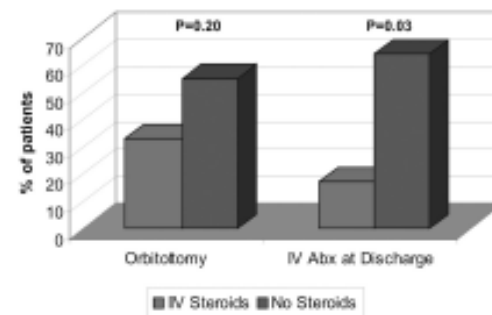
Celulite da orbita e abscesso subperiósteo

Effect of Corticosteroids in the Acute Management of Pediatric Orbital Cellulitis With Subperiosteal Abscess

Michael T. Yen, M.D.*, and Kimberly G. Yen, M.D.*†

Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery
Vol. 21, No. 5, pp 363–367

- Sem diferenças nos dias de internamento
- Diminuição sem significado estatístico na necessidade de drenagem cirúrgica ou tempo de antibiótico ev



Management of orbital cellulitis and subperiosteal orbital abscess in pediatric patients: A ten-year review

V. Sciarretta et al / *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 96 (2017) 72–76

Conclusions: The use of intravenous corticosteroids does not appear to adversely affect clinical outcomes and may be beneficial in the treatment of pediatric orbital cellulitis with subperiosteal abscess. Review of our data suggests that a prospective, randomized trial is warranted to further clarify the role of corticosteroids in the acute management of pediatric orbital cellulitis with subperiosteal abscess.

Pneumonia adquirida na Comunidade (PAC)

Adjunct Systemic Corticosteroid Therapy in Children With Community-Acquired Pneumonia in the Outpatient Setting

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, Vol. 4, No. 1, pp. 21–7, 2015.

- Estudo 244 crianças (1-8 anos), 13% macrólido + corticoide sistêmico
- 23% asma e 28% sibilância
- Avaliar a falência terapêutica nas crianças medicadas com corticoides sistêmicos
- Resposta inflamatória complexa
- Melhorar prognóstico nos casos de PAC por *Mycoplasma pneumoniae* e AP asma

Nas crianças não asmáticas a
terapêutica com corticoides
sistêmicos → aumento na falência
terapêutica

Table 3. Treatment Failure by Asthma Status in Matched Cohorts

	No Systemic Corticosteroids n (%)	Systemic Corticosteroids n (%)	P value
Total Cohort	87 (4)	18 (6)	.20
No asthma history	21 (4)	8 (9)	.04
Asthma history	8 (5)	9 (6)	.80

Pneumonia adquirida na Comunidade (PAC)

Adjunct Corticosteroids in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia

PEDIATRICS Volume 127, Number 2, February 2011

- Estudo 20703 crianças (1-8 anos), 35% AB + corticoide sistémico
- Avaliar se administração de corticoides sistémicos diminui os dias de internamento, as readmissões e o custo total de hospitalização
- Crianças com AB + corticoides + β agonistas (sibilância associada) - diminuição dos dias de internamento

M. Pneumoniae e AP asma – Inflamação local e hiperreactividade brônquica

- Crianças com AB + corticoides – prolongamento dos dias de internamento, > risco de readmissão (Resposta imune comprometida? Efeitos adversos: infecção nosocomial, hiperglicemia, HTA?)

Hepatosplenic cat scratch disease treated with corticosteroids

K Bryant and G S Marshall

Arch Dis Child 2003 88: 345-346
doi: 10.1136/adc.88.4.345

A 3 year old girl with hepatosplenic cat scratch disease developed prolonged fever unresponsive to treatment with multiple antibiotics, including gentamicin, azithromycin, rifampin, and ciprofloxacin. Fever resolved with corticosteroid treatment.

suggests that prednisone may be useful as adjunctive therapy for hepatosplenic CSD in children with symptoms unresponsive to antibiotics.

ADJUNCTIVE CORTICOSTEROIDS FOR LYME NEUROBORRELIOSIS WITH PERIPHERAL FACIAL PALSY TREATED WITH ORAL DOXYCYCLINE

Daniel Bremell and Lars Hagberg

Department of Infectious Diseases, Institute of Biomedicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

daniel.bremell@infect.gu.se

27th **ECCMID** Vienna, Austria
22 – 25 April 2017

Conclusions

Patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis that were treated with corticosteroids in addition to standard antibiotic treatment with oral doxycycline showed a high degree of complete recovery, although not significantly higher than controls only treated with antibiotics. The addition of corticosteroids did not lead to impaired clearance of the infection as measured by decline in CSF mononuclear cell count. Further studies are needed to establish the role of adjunctive corticosteroids in the treatment of LNB.

Neuro Endocrinol Lett. 2016;37(2):107-13.

Pediatric Lyme Neuroborreliosis: Different clinical presentations of the same agent; Single center experience.

Celik T¹, Celik U², Kömür M¹, Tolunay O³, Yildizdas RD⁴, Yagci-Kupeli B⁵, Küçük F³, Eroglu I³.

Conclusão

- Corticoides propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras
- Efeito benéfico como terapêutica adjuvante em várias infecções bacterianas
- Consensual: meningite a Hib, tuberculose (miliar, meningite, pericardite, granuloma endobronquico), choque séptico refractário
- Artrite séptica, Febre tifóide grave, celulite orbita complicada ?
- São necessários mais ensaios clínicos randomizados, alargados em Pediatria para confirmar a sua eficácia, para definir tipo, dose, início e duração.

Obrigada

