

Arnildo Linck Júnior¹, Eduardo de Almeida Rego Filho², Luiza Kazuco Moriya², Jefferson Rosa Cardoso³

Frequência de insuficiência adrenal em crianças com sepse

Adrenal insufficiency in children with sepsis

1. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Universidade Estadual de Londrina – UEL - Londrina (PR), Brasil.
2. Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina (PR), Brasil.
3. Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina (PR), Brasil.

Estudo realizado no Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina (PR), Brasil.

Conflitos de interesses: Nenhum.

Submetido em 20 de Março de 2011
Aceito em 13 de Outubro de 2011

Autor correspondente:

Arnildo Linck Júnior
Rua Mato Grosso, 1541 – apto 501
CEP: 86010-180 - Londrina (PR),
Brasil.
E-mail: jrarnildo@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Determinar a frequência de insuficiência adrenal em crianças com diagnóstico de sepse internadas em unidades de terapia intensiva pediátrica e estabelecer a associação entre a função adrenal e a necessidade e tempo de utilização de drogas vasoativas, tempo de ventilação mecânica e mortalidade.

Métodos: Estudo de coorte destinado a avaliar a incidência de insuficiência adrenal em crianças com idade de 29 dias a 12 anos e diagnóstico de sepse por meio do teste de estímulo com ACTH.

Resultados: Foram incluídas 39 crianças no estudo. A frequência de insuficiência adrenal foi de 30,7%, totalizando 12 pacientes. Observou-se maior necessidade de drogas vasoativas, bem como no tempo de ventilação mecânica em crianças com insuficiência adrenal, porém sem signifi-

cância estatística. A curva de Kaplan-Meier mostrou menor sobrevivência no grupo de crianças com insuficiência adrenal, sem significância estatística ($p = 0,1263$). Não houve diferenças entre os grupos com e sem insuficiência adrenal quando avaliados tempo de ventilação mecânica, necessidade de drogas vasoativas, tipo de infecção e presença de doenças crônicas.

Conclusão: O estudo determinou a frequência de insuficiência adrenal em crianças com sepse e sua relação com maior mortalidade nos primeiros 28 dias de internação. Não se encontrou significância na associação entre insuficiência adrenal e tempo de ventilação mecânica ou necessidade de drogas vasoativas.

Descritores: Sepse; Insuficiência adrenal; Hormônio liberador de corticotropina; Vasodilatadores; Criança

INTRODUÇÃO

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, responsável pela homeostase do organismo, é mobilizado em situação de estresse, tais como doenças graves, traumas, anestesia e cirurgias, com aumento na concentração sérica do cortisol. A ativação do eixo ocorre principalmente devido a liberação de citocinas inflamatórias. A mobilização dos estoques endógenos de esteroides é responsável pela manutenção do tônus vascular e integridade endotelial, controle da permeabilidade vascular e distribuição da água corporal total e da sensibilização de receptores adrenérgicos. A manutenção do estímulo responsável pela ativação do eixo leva ao esgotamento das reservas de cortisol e insuficiência adrenal.⁽¹⁾

A insuficiência adrenal total é rara, com frequência de 2 a 3% dos pacientes criticamente doentes e tem como principais eventos desencadeantes a hemorragia e destruição pós-traumática.⁽²⁾ A disfunção secundária ocorre após esgotamento das reservas de cortisol e por resistência periférica ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A sepse é o principal exemplo. Outras situações clínicas contribuem para

a deficiência adrenal parcial, como adrenalite autoimune, tuberculose disseminada, metástase e destruição ou hemorragia parcial da glândula.⁽²⁾

As principais manifestações clínicas relacionam-se com as condições hemodinâmicas, com sintomas compatíveis com choque hipovolêmico, diminuição da pré-carga, depressão miocárdica e aumento da resistência vascular periférica, ou ainda sintomatologia típica de choque hiperdinâmico, com aumento de débito cardíaco e diminuição da resistência vascular periférica. Nestas situações a hipotensão arterial é o desfecho clínico mais comum.⁽³⁾ O cortisol basal apresenta grande variação em doenças graves e suas oscilações relacionam-se com pior prognóstico.

A medida do cortisol basal foi amplamente utilizada para diagnóstico de insuficiência adrenal, tanto em modelos experimentais como em estudos com seres humanos. Os resultados encontrados mostravam elevação no valor do cortisol sérico como resposta a estímulos agressores ao organismo, como traumas e doenças graves. Porém, com o conhecimento de variáveis que interferem com a determinação do cortisol basal, bem como as diferenças entre as formas livre e ligada à globulina, buscaram-se novos métodos para avaliar a função adrenal. Após diversos estudos, muitos deles multicêntricos, conclui-se que a maneira mais fidedigna de presumir o diagnóstico de insuficiência adrenal é por meio do teste de estímulo com ACTH, onde, além de diagnosticar a insuficiência adrenal, permite classificar e quantificar o estado de deficiência adrenal e estabelecer um planejamento terapêutico.^(4,5)

O ACTH atua diretamente no córtex adrenal e promove secreção de cortisol. O teste de estímulo com ACTH apresenta-se como alternativa para o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, com metodologias que variam em relação às doses utilizadas.⁽⁶⁾ Doses mais baixas de ACTH (um micrograma) são sugeridas como alternativa de maior sensibilidade.⁽⁷⁾

Desta maneira, este estudo tem como principais objetivos determinar a frequência de insuficiência adrenal em crianças com diagnóstico de sepse internadas em unidades de terapia intensiva pediátrica e estabelecer a associação entre a função adrenal e a necessidade e tempo de utilização de drogas vasoativas, tempo de ventilação mecânica e mortalidade.

MÉTODOS

Na primeira etapa foram selecionadas crianças com diagnóstico de sepse, de acordo com a presença de sinais que representam a síndrome de resposta inflamatória sistêmica associada a um foco infeccioso comprovado clínica ou laboratorialmente, segundo critérios previamente publicados.⁽⁸⁾ Foram considerados como disfunção orgânica a presença de

lactato sérico $> 2,2$ mmol/L, diurese < 1 ml/Kg/h, excesso de base < -3 , relação pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 e alteração no nível de consciência. A hipotensão arterial foi definida quando a pressão arterial sistólica (PAS) apresentou medida abaixo do percentil 5 para a idade, ou seja, $\text{PAS} < (70 \text{ mmHg} + 2 \text{ vezes a idade em anos})$. Foram incluídas na amostra crianças com idade de 29 dias a 12 anos completos, com critérios clínico-laboratoriais de sepse, internadas na unidade de terapia intensiva pediátrica do Hospital Regional do Norte do Paraná, no período de agosto de 2004 a julho de 2005. O delineamento deu-se por intermédio de uma coorte.

No diagnóstico de resposta inflamatória sistêmica foi considerado: febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia ou hiperventilação e alterações no leucograma, como número absoluto de leucócitos ou proporção de células imaturas em sangue periférico. Na definição de infecção utilizaram-se critérios clínicos, radiografia de tórax, análise de urina obtida por amostra única, análise bioquímica e citológica de líquido e cultura dos sítios analisados.

Os critérios de exclusão foram recém-nascidos, presença de anormalidades conhecidas no eixo hipotálamo-hipofiseo-adrenal, utilização crônica de corticosteroides, fenitoína ou fenobarbital, utilização recente de rifampicina ou etomidato e o diagnóstico de tuberculose disseminada e síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Após seleção dos pacientes dosou-se o cortisol sérico, com a coleta de dois ml de sangue em frasco sem anticoagulante. A coleta foi realizada pelo autor principal do trabalho em todos os pacientes amostrados. Foi então realizado estímulo com ACTH, na dose de um micrograma, administrado por via endovenosa, e nova dosagem de cortisol após 60 minutos do estímulo. O sangue foi então centrifugado, congelado e armazenado (-4°C) para leitura após todas as coletas. A leitura do cortisol foi feita pelo método de radioimunoensaio. O momento determinado para coleta do sangue foi nas primeiras 24 horas de internação na unidade de terapia intensiva, nos casos em que a sepse era o diagnóstico de admissão, ou nas primeiras 24 horas após diagnóstico de sepse, em situações em que esta se desenvolveu durante a internação.

Foi definido o diagnóstico de insuficiência adrenal quando a dosagem do cortisol após estímulo com ACTH apresentasse um aumento menor do que 9 mcg/dl, quando comparado ao valor do cortisol basal.⁽⁹⁾ O valor para o diagnóstico de insuficiência adrenal utilizou o estudo de Annane et al. como referência.⁽⁴⁾

As variáveis analisadas foram a frequência de insuficiência adrenal na amostra em estudo e a evolução clínica neste grupo de pacientes, comparadas com os pacientes de função adrenal preservada. Foram analisadas a necessidade de drogas vasoati-

vas, tempo de utilização das mesmas, necessidade e tempo de ventilação mecânica, evidências laboratoriais de comprometimento de débito cardíaco, por meio da dosagem sérica de lactato, além das características demográficas em cada grupo. Foi também analisada a mortalidade geral e em cada grupo, utilizando o período de 28 dias após a internação e durante o tempo total de permanência dentro do estudo até o desfecho final, ou seja, óbito ou alta da unidade de terapia intensiva.

Foram analisadas características demográficas e aspectos clínicos entre as crianças com diagnóstico de insuficiência adrenal e sem disfunção. As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à distribuição de normalidade (teste de Shapiro-Wilk). Como as mesmas não atingiram seus pressupostos, estas foram apresentadas na forma de mediana e seus quartis. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequência absoluta e relativa. Para comparar as variáveis numéricas entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para avaliar a associação entre o desfecho primário (presença ou ausência de insuficiência adrenal) e as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. Foi testada também a curva de sobrevida em cada grupo inserido no estudo por meio do método de Kaplan-Meier. A significância estatística foi estipulada em 5% ($p \leq 0,05$). Foi utilizado o programa SPSS – *Statistical Package for Social Science* – (versão 11.5) para análises.

O trabalho foi aprovado pelo Conselho de Ética do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná (CEP 099/14). Os responsáveis pelos pacientes amostrados foram informados sobre a importância do trabalho e autorizaram a coleta de dados por meio de termo de consentimento escrito.

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes

	Com insuficiência adrenal N (%)	Sem insuficiência adrenal N (%)
Menores de 1 ano	2 (16,7)	16 (59,3)
1 a 2 anos de idade	3 (25,0)	4 (14,8)
Mais de 2 anos de idade	7 (58,3)	7 (25,9)
Masculino	6 (50,0)	14 (51,9)
Feminino	6 (50,0)	13 (48,1)

Tabela 2 - Mortalidade de acordo com a admissão de pacientes com insuficiência adrenal e sem insuficiência adrenal

	Com insuficiência adrenal N (%)	Sem insuficiência adrenal N (%)	Valor de p
Óbito até 7 dias de admissão	0 (0)	1 (20)	0,692
Óbito até 28 dias de admissão	5 (100)	3 (60)	0,043
Óbito após 28 dias de admissão	0 (0)	1 (20)	0,130
Total	5 (50)	5 (50)	

RESULTADOS

No período proposto para o estudo foram incluídas 39 crianças, divididas em três categorias de acordo com a idade. Dezoito pacientes tinham menos de um ano no momento do estudo, sete entre um e dois anos e quatorze acima de dois anos de idade. Os grupos mostraram-se semelhantes quando comparadas as características demográficas, tais como gênero e faixa etária (Tabela 1). Na divisão da amostra em dois grupos, igual ou menor de dois anos e maior de dois anos, observou-se maior proporção de crianças mais velhas no grupo com insuficiência adrenal, embora sem significado estatístico ($p = 0,057$). Das 39 crianças estudadas 20 eram do gênero masculino e 19 do feminino.

Das 39 crianças incluídas, doze apresentaram o teste compatível com insuficiência adrenal, ou seja, 30,7% dos pacientes estudados. O valor do cortisol basal apresentou mediana de 17,2 mcg/dl, o cortisol pós ACTH de 32,4 mcg/dl e a resposta após estímulo apresentou mediana de 11,7 mcg/dl. Das 12 crianças com insuficiência adrenal seis eram masculinas e seis femininas.

A mortalidade geral no grupo de crianças estudadas foi de 25,6% (10 pacientes). O desfecho nos grupos analisados, ou seja, entre aqueles com diagnóstico de insuficiência adrenal e aqueles com função normal, sugere que existe uma proporção maior de óbito em pacientes com comprometimento da função adrenal, porém sem significância ($p = 0,13$). Quando analisada a mortalidade com 28 dias de internação, encontrou-se significância na maior proporção de óbitos em crianças com insuficiência adrenal ($p = 0,043$) (Tabela 2). A curva de Kaplan-Meier também mostrou menor chance de sobrevida no grupo com insuficiência adrenal, porém sem diferença estatística ($p = 0,1263$) (Figura 1).

Quando comparada a perfusão tecidual nos dois grupos, por meio do lactato sérico, não houve diferença com significância entre os grupos ($p = 0,654$). Também não houve diferença quando comparadas a presença de doenças crônicas ou o tipo de infecção. Na análise do tempo de utilização de catecolaminas como parte do suporte circulatório observou-se tempo maior de utilização destes fármacos em crianças com diagnóstico de insuficiência adrenal, porém sem significância

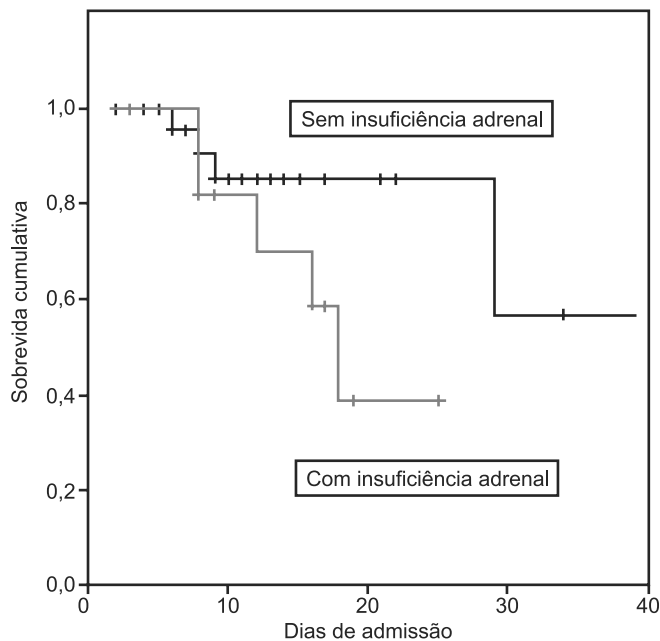


Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier. Comparação da sobrevivência entre os grupos de crianças com insuficiência adrenal e sem insuficiência adrenal (p = 0,1263).

(p = 0,061). Na comparação do tempo de utilização de ventilação mecânica como parte do suporte ventilatório também não houve diferença nos grupos estudados (p = 0,374).

DISCUSSÃO

A insuficiência adrenal secundária é comum em crianças com choque séptico e outras situações de estresse orgânico.⁽¹⁰⁻¹³⁾ Nestas situações ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, inicialmente, elevação do cortisol livre.⁽¹⁴⁾ A seguir há esgotamento de todo o eixo e aumento da resistência periférica ao cortisol, com o desenvolvimento de insuficiência adrenal.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ A incidência de disfunção adrenal é variável, dependendo do perfil da amostra e dos critérios diagnósticos utilizados.^(18,19)

Os resultados deste estudo confirmam a existência de insuficiência adrenal em crianças com sepse e choque séptico, observada também no estudo de Pizarro et al. utilizando-se metodologia diagnóstica semelhante. Estes autores encontraram incidência de 44% em amostra de 57 crianças.⁽²⁰⁾

Para a realização do teste dinâmico utilizou-se ACTH em dose baixa (um micrograma). A determinação da função adrenal na nossa amostra (resposta de 9 mcg/dl) utilizou o estudo de Annane et al. como modelo diagnóstico.⁽⁴⁾ O mesmo critério foi utilizado por Marik et al.⁽⁷⁾ No estudo de Pizarro et al. a dose de ACTH utilizada foi 250 microgramas.⁽²⁰⁾ O teste dinâmico com ACTH foi utilizado na maioria dos estu-

dos de prevalência e incidência de insuficiência adrenal, tanto em adultos como em crianças.⁽²¹⁻²⁴⁾ Há ainda outros métodos diagnósticos, como o cortisol basal, o cortisol livre e a dosagem sérica do ACTH.

No estudo de De Kleijn et al., após avaliação de crianças com doença meningocócica, encontrou-se menores valores do cortisol basal e ACTH.⁽⁶⁾ Marik et al. também utilizaram o cortisol basal para o diagnóstico de insuficiência adrenal, porém associado ao teste dinâmico com ACTH. As frequências encontradas foram de 61% com os valores basais e 22% após o teste dinâmico.⁽⁷⁾

Neste estudo a mortalidade geral nos primeiros 28 dias de internação foi de 58%, com diferença significativa nos pacientes com disfunção adrenal (p < 0,001). Na análise da curva de Kaplan-Meier foi constatada menor chance de sobrevivência no grupo com comprometimento da função adrenal, quando comparada a mortalidade de acordo com o tempo de internação, porém sem significância. Na análise da evolução clínica dos pacientes não se encontrou associação entre o diagnóstico de insuficiência adrenal e tempo de internação ou de ventilação mecânica, o que difere do observado por outros autores. Já o tempo de utilização de drogas vasoativas foi maior em criança com insuficiência adrenal, porém sem significância. No estudo de Hatherill et al., com amostra semelhante, foi encontrada maior frequência de insuficiência adrenal (52%) e maior necessidade de drogas vasoativas no grupo caracterizado pela insuficiência adrenal, além de escores prognósticos mais desfavoráveis. De forma semelhante aos resultados deste estudo, não houve associação entre insuficiência adrenal e tempo de ventilação mecânica.⁽¹⁰⁾

No estudo de Loisa et al.,⁽⁵⁾ após análise da função adrenal em 41 pacientes, encontrou-se no grupo deficiente maior tempo de internação na unidade de terapia intensiva e maior número de dias em ventilação mecânica, ambos significativos. A insuficiência adrenal, encontrada por estes autores, com doses maiores de ACTH, foi diagnosticada em seis pacientes. Nos dois estudos observou-se que a evolução clínica desfavorável estava relacionada com a gravidade da doença ou com a refratariedade do choque séptico, independente da função adrenal.

No presente estudo foram avaliados escores de admissão e prognósticos, porém não houve associação com a função adrenal ou com a evolução clínica. Questionou-se também o momento para realização do teste dinâmico com ACTH. Nesta amostra foi realizado nas primeiras 24 de admissão ou do diagnóstico de sepse. Destaca-se aqui a arbitrariedade e pontualidade da metodologia, uma vez que o comprometimento da função adrenal pode ocorrer em outros momentos da internação e evolução da sepse. Há a necessidade de elaboração de novas metodologias para avaliação sistemática da função adrenal e determinação do momento ideal para

realização do teste dinâmico com ACTH.

Neste estudo constatou-se que a insuficiência adrenal é uma situação clínica presente em pacientes com diagnóstico de sepse. A frequência encontrada foi menor que a de outros autores e não houve associação com a evolução clínica. A amostra pequena de pacientes mostrou-se como fator limitante, bem como a impossibilidade de controle da abordagem inicial prévia à admissão. Há a necessidade de estudos complementares com amostras maiores de pacientes para melhor definição de critérios diagnósticos, bem como a elaboração de ensaios clínicos para avaliar o tratamento da insuficiência adrenal em pacientes pediátricos.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é dedicado ao professor Eduardo de Almeida Rego Filho por sua contribuição direta no estudo, bem como no Serviço de Pediatria e UTI pediátrica do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of adrenal insufficiency in children diagnosed with sepsis that were staying in

pediatric intensive care units and to establish the association between adrenal function and the use of vasoactive drugs, mechanical ventilation time and mortality.

Methods: A cohort-designed study was conducted to assess the incidence of adrenal insufficiency in children aged 29 days to 12 years who were diagnosed with sepsis using the adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation test.

Results: Thirty-nine children were included in the study. The frequency of adrenal insufficiency was 30.7% (12 patients). Children with adrenal insufficiency had an increased need for vasoactive drugs as well as longer mechanical ventilation times; however, the differences were not statistically significant. A Kaplan-Meier curve indicated lower survival rates among the adrenal insufficiency children, but the differences were not statistically significant ($p = 0.1263$). No differences were identified between the adrenal sufficiency and adrenal insufficiency groups in regards to mechanical ventilation time, use of vasoactive drugs, infection type and chronic disease.

Conclusion: This study determined the frequency of adrenal insufficiency in children with sepsis and its relationship to increased mortality within the first 28 post-admission days. No statistically significant association was found between adrenal insufficiency and mechanical ventilation time or the use of vasoactive drugs.

Keywords: Sepsis; Adrenal insufficiency; Corticotropin-releasing hormone; Vasoactive drugs; Children

REFERÊNCIAS

- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1351-62.
- Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med.* 1997;337(18):1285-92.
- Van den Berghe G. Neuroendocrine axis in critical illness. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2001;8(1):47-54.
- Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000;283(8):1038-45.
- Loisa P, Rinne T, Kaukinen S. Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(2):145-51.
- De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, Westerterp M, De Groot R, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(4):330-6.
- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31(3):141-5.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. 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. 1992. *Chest.* 2009;136(5 Suppl):e28.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348(8):727-34.
- Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child.* 1999;80(1):51-5.
- Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernandez F, Chhibber VL, Tayek JA. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: a prospective clinical trial. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1668-75.
- Knapp PE, Arum SM, Melby JC. Relative adrenal insufficiency in critical illness: a review of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2004;11(3):147-52.
- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;139(3):194-204. Review. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2004;140(4):315.

14. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med.* 2004;141(1):47-56.
15. 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(7):862-71. Erratum in: *JAMA.* 2008;300(14):1652. Chaumet-Riffaut, Philippe [corrected to Chaumet-Riffaut, Philippe].
16. Williamson DR, Lapointe M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and low-dose glucocorticoids in the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy.* 2003;23(4):514-25. Review.
17. Sessler CN. Steroids for septic shock: back from the dead? (Con). *Chest.* 2003;123(5 Suppl):482S-9.
18. Balk RA. Steroids for septic shock: back from the dead? (Pro). *Chest.* 1993;123(5 Suppl):490S-9.
19. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet.* 1991;337(8741):582-3.
20. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33(4):855-9.
21. Menon K, Lawson M. Identification of adrenal insufficiency in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(3):276-8.
22. Sarthi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK. Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test. *Crit Care Med.* 2007;8(1):23-8.
23. Pizarro CF, Troster EJ. Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 Suppl):S155-62.
24. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Medruri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36(6):1937-49.