

Sepse: Uso de Corticosteroides

*Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia
Instituto Latino Americano de Sepsis*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Japiassu A, Castro Faria Neto HC, Silva E, Salomão R,
Machado F, Carvalho NB

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A seguinte estratégia foi utilizada para coleta dos artigos originais. Utilizou-se a base de dados MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e os seguintes descritores: *(corticoid) OR (corticosteroid) OR (hydrocortisone) OR (methylprednisolone) OR (dexamethasone) OR (fludrocortisone) AND (sepsis) OR (severe sepsis) OR (septic shock)*. Alguns filtros foram utilizados, incluindo: *(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial; limites: (Humans), (English) e (All Adults)*. Além disso, limitou-se a busca aos artigos de língua inglesa, de 1966 a 2008.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

- Identificar a melhor evidência para uso de corticosteroides no choque séptico;
- Discutir dose, formulação, duração de tratamento e implicação no prognóstico desta terapêutica.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Glicocorticoides são hormônios com potente ação anti-inflamatória, produzidos nas glândulas adrenais em resposta ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Eles são produzidos seguindo um ritmo circadiano, no qual ocorre pico de liberação no plasma no início da manhã¹(D). Representam também parte da resposta metabólica a estresses inflamatórios, como infecções graves, cirurgias e traumas graves. Possuem dois mecanismos de importância nas infecções graves e na sepse: ação anti-inflamatória, reduzindo a produção de citocinas a nível celular; e atuação permissiva na resposta vasomotora de catecolaminas. Na tentativa de controlar a resposta inflamatória da sepse grave, este hormônio tem sido usado desde a metade do século passado, já que os níveis de cortisol sérico estão frequentemente diminuídos e/ou ocorre resistência à sua ação no nível celular²(D). Estudos clínicos mais amplos foram realizados somente na década de 80 do século passado, usando doses elevadas e por curto período (até três dias). Os resultados foram negativos, com aumento da mortalidade. Após uma década, novos estudos clínicos demonstraram eficácia na retirada ou redução de vasopressores e também na letalidade com o uso de doses baixas. Permanecem dúvidas sobre o diagnóstico da disfunção adrenal na sepse e se o tratamento com corticosteroides realmente reduz morbidade e/ou letalidade³(D).

1. EXISTE INDICAÇÃO PARA A UTILIZAÇÃO DE CORTICOIDES EM DOSES ALTAS COM O OBJETIVO DE MODULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO?

Na década de 1980, informações científicas evidenciavam aumento de mortalidade com doses altas de corticosteroides (metilprednisolona, 30 mg/kg, IV)⁴⁻⁷(A). Nestes trabalhos, o seu uso era preconizado precocemente no choque séptico, em uma a quatro doses, durante um a dois dias.

A comparação da administração de altas doses de metilprednisolona e placebo revela que não houve redução de mortalidade nos pacientes com sepse⁶(A). Neste estudo foram utilizadas altas doses de

metilprednisolona (30 mg/kg em *bolus*, seguido por infusão de 5mg/kg/h por 9 h) em 223 pacientes (112 grupos da metilprednisolona/111 grupo placebo). A mortalidade em 14 dias foi similar entre placebo (22%) e glicocorticoide (21%); $p=0,97$. Conclui-se que a terapia precoce com altas doses de glicocorticoide não reduziu mortalidade nos pacientes com sepse. Meta-análise avaliando a utilização de corticosteroides demonstrou não haver benefício na utilização de doses elevadas⁸(A).

Embora ocorra modulação inflamatória, o principal efeito do uso de corticosteroides em doses menores é atuar de modo permissivo na ação vasomotora de catecolaminas circulantes⁹⁻¹¹(A), auxiliando na restauração hemodinâmica. Em pacientes com outras indicações para receber corticoterapia em altas doses, mesmo na vigência de sepse grave, a medicação deve ser mantida nas doses indicadas para a condição de base do paciente.

Recomendação

Recomenda-se não utilizar corticoides em doses elevadas nos pacientes com sepse grave ou choque séptico.

2. A UTILIZAÇÃO DE CORTICOIDES EM DOSES BAIXAS PARA TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO DE SUPRARRENAL EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO TEM IMPLICAÇÃO NO PROGNÓSTICO?

Na década de 1990, estudos demonstraram que o uso de corticosteroides no choque séptico reverteu de modo eficaz a disfunção hemodinâmica em grande parte dos pacientes¹¹⁻¹⁵(A). Baseado na constatação de que a incidência de disfunção adrenal é comum nos pacientes com choque séptico, realizou-se avaliação do uso de corticosteroides em pacientes não-respondedores ao teste da cortosina

(análogo de ACTH) em relação à reversão do choque e redução da mortalidade¹⁶(A). Apesar de uma redução na mortalidade em 28 dias ser expressa em OR ajustado neste estudo, quando analisamos a redução do risco relativo e absoluto de morte neste mesmo período, concluímos não haver redução de mortalidade nos pacientes não respondedores à cortosina, que utilizaram corticosteroide, em relação ao placebo (63% placebo vs. 53% corticosteroide).

Este benefício pôde ser demonstrado nesta mesma população de pacientes, apenas quando avaliado o desfecho intermediário mortalidade em UTI. A administração de corticosteroide, neste caso, resultou em redução significativa da mortalidade, em relação ao placebo (70% placebo vs. 58% corticosteroide), com redução do risco absoluto em 12,5% (IC 95%; 0,002 a 0,248). Neste caso, o número calculado de pacientes tratados para salvar uma vida foi 8.

Concluímos deste estudo que o tratamento de 7 dias com baixas doses de hidrocortisona e fludrocortisona reduziu significativamente o risco de morte apenas em pacientes com choque séptico e insuficiência adrenal relativa na UTI. Já para os pacientes respondedores à cortosina, não foi demonstrado benefício do uso do corticosteroide, em relação ao placebo, para o desfecho mortalidade. Também não houve benefício quando avaliada a mortalidade de todos os pacientes, aos 28 dias, mortalidade em UTI, mortalidade hospitalar, e mortalidade em 1 ano.

Posteriormente, o estudo CORTICUS utilizou o mesmo protocolo de administração de hidrocortisona que o estudo anteriormente citado, na dose de 50 mg de 6/6 h, mas sem

fludrocortisona¹⁷(A). É importante notar que o tempo total de tratamento com hidrocortisona foi diferente nos dois estudos: 7 dias no estudo primeiramente citado¹⁶(A) e 10-11 dias no CORTICUS¹⁷(A); fato este que pode ter influenciado na maior ocorrência de infecções nosocomiais no último estudo.

A inclusão de pacientes ocorreu em até 72 horas do início da hipotensão relacionada à sepse. Após a entrada de cerca de 2/3 dos pacientes, constatou-se não haver redução da mortalidade em 28 dias em relação à administração de corticosteroide (34,3% corticosteroide vs. 31,5% placebo; $p=0,51$)¹⁷(A). Mesmo quando se analisou apenas a população com responsividade ao teste da cortosina, não houve diferença de mortalidade aos 28 dias.

Mortalidade em 28 dias na população não respondedora à corticotropina: 39,2% hidrocortisona vs. 36,1% placebo; $p=0,69$; mortalidade em 28 dias na população respondedora à corticotropina: 28,8% hidrocortisona vs. 28,7% placebo; $p=1,00$; mortalidade na população total estudada, em 28 dias: 34,3% hidrocortisona vs. 31,5% placebo; $p=0,51$.

Se avaliarmos cuidadosamente outro parâmetro - a reversão da disfunção hemodinâmica/choque - esta foi mais rápida no grupo que recebeu hidrocortisona. Assim, o tempo médio até a reversão do choque foi mais curto no grupo da hidrocortisona que no placebo, para todos os pacientes avaliados: 3,3 dias (IC 95%; 2,9-3,9) vs. 5,8 dias (IC 95%; 5,2-6,9)¹⁷(A).

Este dado é confirmado em outro estudo¹¹(A), que demonstrou que o tempo para cessação de suporte vasopressor foi significativamente mais curto nos pacientes tratados com hidrocortisona, em relação ao placebo (53 h vs. 120 h; $p<0,02$). Recente revisão sistemática, que incluiu pacientes de estudos recentes como o CORTICUS, ainda mostrou maior reversão do choque e menor mortalidade em 28 dias de pacientes que receberam esteroides para choque séptico, embora os estudos sejam heterogêneos¹⁸(A).

Apesar do benefício demonstrado no tempo de reversão do choque, estes resultados não produziram diferença na mortalidade dos pacientes que foram medicados com corticosteroides. Além disso, devemos nos lembrar do aumento do risco de infecções e de elevação da glicemia, quando utilizado de modo generalizado e por longo período.

Assim, há melhor evidência de sua utilização para pacientes que apresentem sinais de refratariedade do choque, ou seja, que permanecem hipotensos a despeito da administração de vasopressores.

Recomendação

Corticosteroides em doses baixas não devem ser utilizados de forma generalizada em todos os pacientes com choque séptico. Deve-se avaliar sua utilização naqueles que apresentem sinais de refratariedade ao tratamento como, por exemplo, necessidade crescente de vasopressores ou doses muito elevadas.

3. O TESTE DE ESTIMULAÇÃO DE ACTH É NECESSÁRIO PARA A INDICAÇÃO?

O diagnóstico de insuficiência adrenal a nível ambulatorial é realizado por meio do encontro de níveis de cortisol basal abaixo de 5 µg/dl no início da manhã ou da baixa resposta ao teste com análogo de ACTH (cortrosina 1 ou 250 µg). A resposta deficiente à cortrosina é definida como um aumento menor que 9 µg/dl dos níveis de cortisol após 60 e 120 minutos. Mas, na sepse grave, ocorre estimulação máxima do eixo hipotálamo-hipofiseadrenal²(D). Assim, os níveis de cortisol liberados são normalmente maiores que em outras condições. Alguns pacientes com choque séptico têm níveis reduzidos de corticosteroide liberados da glândula adrenal, mas muitos apresentam resistência periférica à sua ação. Consequentemente, pacientes com níveis normais ou elevados de cortisol podem também apresentar disfunção adrenal. Esta é a premissa da realização do teste de cortrosina, preconizado em alguns estudos¹⁹(B).

Outros autores advogam a realização da dosagem de cortisol basal e sua interpretação de acordo com a gravidade do choque. Níveis abaixo de 25 µg/dl têm sensibilidade de 96% para o diagnóstico de disfunção adrenal relativa, enquanto o teste da cortrosina com 1 µg apresenta sensibilidade de 54%, e com 250 µg, 22%¹⁶(A)²⁰(B). Recentemente, o diagnóstico de disfunção adrenal foi revisitado: níveis basais de cortisol menores que 10 µg/dl ou delta de cortisol menor que 9 µg/dl no teste com cortrosina têm bom valor preditivo positivo, ao passo que níveis de cortisol maiores que 16,8 µg/dl ou delta maior que 44 µg/dl apresentam bom valor preditivo negativo.

Outro grande problema na realização do diagnóstico de disfunção adrenal na sepse é a presença de hipoproteinemia²¹(B). Níveis

plasmáticos reduzidos de albumina e proteína ligadora de cortisol são comuns no paciente com sepse, principalmente por diluição plasmática devido à grande reposição volêmica e síntese hepática reduzida pela resposta metabólica à inflamação. O cortisol livre é a porção metabolicamente ativa a nível celular. Existe a possibilidade de dosar cortisol livre no plasma, porém esta técnica é recente e de custo elevado. Dados de literatura sugerem que os níveis plasmáticos de cortisol acompanham os níveis de albumina, e a realização do teste da cortrosina com delta < 9 µg/dl do cortisol plasmático pode gerar resultados falso-positivos do diagnóstico de disfunção adrenal²²(B). Níveis de albumina sérica inferiores a 2,5 g/dl são limítrofes para prever os níveis de cortisol críticos para o diagnóstico de disfunção adrenal²³(B). No entanto, a incorporação da necessidade da dosagem de cortisol livre no plasma ainda carece de confirmação em estudos clínicos de larga escala. Estudos recentes da avaliação do prognóstico por meio de cortisol total e livre, na apresentação hospitalar de pneumonia comunitária grave, mostraram bom desempenho dos dois testes^{24,25}(B).

Outros aspectos de pacientes com insuficiência adrenal sem sepse, como hipoglicemia, hiponatremia e hipercalemia, são menos frequentes, porém podem sugerir o diagnóstico. Níveis plasmáticos menores de sódio e glicose também foram associados à disfunção adrenal^{26,27}(B).

No estudo citado anteriormente¹⁶(A), foi possível mostrar redução de morbimortalidade com o uso de doses baixas de corticosteroides no subgrupo de pacientes com resposta inadequada ao teste de cortrosina, enquanto pacientes com resposta normal ao teste não se

beneficiaram da medicação¹⁶(A), sugerindo que esse teste pudesse ser útil como critério discriminante para a indicação da reposição hormonal. Entretanto, no estudo CORTICUS, não houve nenhuma indicação de que esse teste pudesse ser útil¹⁷(A).

Recomendação

A associação de níveis reduzidos de cortisol, avaliados conjuntamente com níveis de albumina sérica, e sinais laboratoriais secundários como hiponatremia e hipoglicemia, ajudam no diagnóstico de disfunção adrenal. Entretanto, sua dosagem e a realização do teste da cortrosina carecem de estudos que comprovem sua relevância como guia terapêutico nesse grupo de pacientes. Assim, não há justificativa para sua realização rotineira nessa população.

4. A ESCOLHA DO CORTICOIDE E SUA DOSAGEM TÊM IMPORTÂNCIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES (TABELA 1)?

Nos diversos estudos avaliando o uso de corticosteroides no choque séptico, a hidrocortisona foi a mais utilizada e avaliada¹²⁻¹⁷(A). Nos estudos de síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), por outro lado, metilprednisolona foi a mais utilizada²⁸⁻³⁰(A). Há estudo clínico que avalia o uso de dexametasona na sepse (0,2 mg/kg a cada 36h)³¹(A). A utilização de dexametasona se justificava pela recomendação de se proceder à dosagem de cortisol basal e teste de cortrosina, pois esse corticoide não influencia os resultados do teste. Entretanto, como não mais se recomenda esses testes, não há justificativa para o uso preferencial inicial de dexametasona. Se a dexametasona for usada, deve-se lembrar que seu efeito mineralocorticoide é quase nulo e

fludrocortisona deve ser acrescentada à terapia. A hidrocortisona tem efeitos corticoesteroide e mineralocorticoide de referência para o uso; parece não haver necessidade para o uso de mineralocorticoide adjuvante¹⁷(A). Assim, recomenda-se o uso preferencial de hidrocortisona, na dose de 50 mg de 6/6 h.

Tabela 1

Equivalência dos corticosteroides	
Corticoesteroide	Potência relativa
Hidrocortisona	1
Prednisona	4
Metilprednisolona	5
Dexametasona	25

Recomendação

Recomenda-se o uso preferencial de hidrocortisona na dose de 50 mg de 6/6 h.

5. O USO CONCOMITANTE DE MINERALOCORTICOIDES TEM IMPACTO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DESSES PACIENTES?

O estudo clínico que avaliou o uso de fludrocortisona (50 µg/dia) com hidrocortisona (50 mg EV 6/6 h) foi aleatorizado e controlado, mas seu uso foi baseado no fato de que alguns pacientes poderiam apresentar insuficiência adrenal primária, o que raramente ocorre¹⁶(A). A associação com fludrocortisona não está definida, uma vez que não houve comparação com grupo controlado sem fludrocortisona. Além disso, sua administração por via gastrointestinal pode resultar em uma absorção variável nos casos de choque¹(D). Entretanto, quando o corticoide utilizado tem baixa atividade mineralocorticoide, é possível que haja benefícios na associação.

Recomendação

Não está recomendado o uso de fludrocortisona quando for utilizada hidrocortisona, mas seu uso é opcional se outro corticoide sem ação mineralocorticoide importante for indicado.

6. A FORMA COMO É FEITA A REDUÇÃO DE DOSES DESSE CORTICOIDE TEM IMPORTÂNCIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DESSES PACIENTES?

Originalmente, tentou-se a reposição de hormônio corticosteroide nos pacientes com sepse grave, que demonstravam disfunção adrenal (hipotensão e distúrbios eletrolíticos) durante a primeira semana do início do quadro^{32(A)}^{33(C)}. Por isso, o tempo preconizado de uso, na maioria dos estudos, é de aproximadamente uma semana.

Em outro estudo, utilizou-se hidrocortisona durante sete dias, com retirada abrupta da

terapia; não havendo programação de retirada antecipada se houvesse suspensão de aminas vasoativas^{16(A)}.

Quando a redução da hidrocortisona foi realizada de forma gradual ao longo de 10-11 dias (redução de 50% da dose no 5º e 8º dias de tratamento), houve aumento significativo na incidência de infecções secundárias e hiperglicemia^{17(A)}. Parcialmente, pode-se atribuir estes efeitos ao uso relativamente prolongado de 10-11 dias, mesmo que tenha havido regressão total do choque (com retirada de aminas) nos primeiros dias de tratamento.

Recomendação

Não há estudos clínicos delineados para avaliar o tempo de uso de corticosteroide no choque séptico, podendo-se suspender o corticosteroide após resolução do choque^{34(D)}.

REFERÊNCIAS

1. Gonzalez H, Nardi O, Annane D. Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin* 2006;22:105-18.
2. van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-34.
3. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. 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;36:1937-49.
4. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984;311:1137-43.
5. Bone RG, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8.
6. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987;317:659-65.
7. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:62-8.
8. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
9. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20.
10. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; 329(7464):480.
11. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Graf KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457-64.
12. 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. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.

13. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcen A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
14. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Kelestimur F, Tutus A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002;6:251-9.
15. Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:A33.
16. 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.
17. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
18. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic Review. *JAMA* 2009;301:2362-75.
19. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
20. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:141-5.
21. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38.
22. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Müller C, Bingisser R, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;176:913-20.
23. Salgado DR, Verdeal JC, Rocco JR. Adrenal function testing in patients with septic shock. *Crit Care* 2006;10:R149.
24. 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;31:1668-75.
25. Salluh JI, Verdeal JC, Mello GW, Araújo LV, Martins GA, Sousa Santino M, et al. Cortisol levels in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:595-8.
26. Rivers EP, Gaspari M, Saad GA, Mlynarek M, Fath J, Horst HM, et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest* 2001;119:889-96.
27. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1319-26.

28. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-65.
29. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS. Results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63.
30. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.
31. Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007;125:237-41.
32. Melby JC, Spink WW. Comparative studies on adrenal cortical function and cortisol metabolism in healthy subjects and in patients with shock due to infection. *J Clin Invest* 1958;37:1791-8.
33. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184:333-41.
34. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.