

Maria Clara de Magalhães Barbosa<sup>1</sup>,  
Arnaldo Prata Barbosa<sup>2</sup>, Patricia  
Rieken Macêdo Rocco<sup>3</sup>

## Uso de corticosteroide na síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes pediátricos

*Corticosteroids therapy in pediatric acute respiratory distress syndrome*

1. Mestre, Médica do Departamento Materno-Infantil do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense – UFF - Niterói (RJ), Brasil.
2. Doutor, Médico da Clínica Médica (Saúde da Criança e do Adolescente), Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Doutora, Professora Titular, Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Estudo desenvolvido no Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Submetido em 7 de Agosto de 2010  
Aceito em 17 de Novembro de 2010

### **Autor para correspondência:**

Patricia Rieken Macedo Rocco  
Laboratório de Investigação Pulmonar  
Instituto de Biofísica Carlos Chagas  
Filho  
Universidade Federal do Rio de Janeiro -  
Centro de Ciências da Saúde  
Av. Carlos Chagas Filho, s/n - Bloco  
G-014 - Cidade Universitária - Ilha do  
Fundão  
CEP: 21941-902 - Rio de Janeiro (RJ),  
Brasil.  
Fone: +55 (21) 2562-6530  
Fax: +55 (21) 2280-8193  
E-mail: prmocco@biof.ufrj.br

### **RESUMO**

A terapia com corticosteroide na lesão pulmonar aguda e na síndrome do desconforto respiratório agudo é um dos temas mais controversos na literatura. Apesar de o corticosteroide ser amplamente utilizado na faixa etária pediátrica, os estudos com corticosteroide na lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo são restritos a adultos. Esse artigo realiza uma revisão crítica dos estudos experimentais e clínicos sobre a utilização de corticosteroide na síndrome do desconforto respiratório agudo, procurando apontar os prováveis riscos e benefícios da sua utilização em pediatria. Para tal, foi realizada ampla revisão da literatura, de 1980 a 2010, incluindo artigos experimentais e clínicos, bem como metanálises, usando-se o banco de dados do Medline, Registro Central da Cochrane de ensaios clínicos controlados, banco de dados de revisões sistemáticas da Cochrane, SciELO, LILACS e BIREME. As palavras chaves utilizadas foram: lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo, corticosteroides, criança, ensaios clínicos, metanálises, revisões e relato de casos. A corticoterapia na lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo foi associada à redução

da resposta inflamatória sistêmica, melhora da oxigenação e da disfunção orgânica múltipla, diminuição do tempo de ventilação mecânica e dos dias de internação nas unidades de terapia intensiva. Sugere-se, para pacientes pediátricos, o uso precoce (nas primeiras 72h) e prolongado (por 14 dias) de metilprednisolona na lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo, com dose de 1 mg/kg/dia sob infusão contínua para evitar variabilidade glicêmica e recomenda-se controle rígido da existência de infecção. Propõe-se a adequação de alguns aspectos do diagnóstico, da intervenção e da seleção de desfechos para viabilizar os estudos em pediatria. É fundamental a realização de mais pesquisas para elucidar a segurança e eficácia da administração de metilprednisolona na lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo em crianças, bem como estabelecer os melhores parâmetros a serem utilizados no diagnóstico e acompanhamento da doença, na monitorização das complicações da corticoterapia, bem como os desfechos primários mais adequados.

**Descritores:** Lesão pulmonar aguda; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Corticosteroides; Criança; Ensaios clínicos; Metanálises

### **INTRODUÇÃO**

Desde a compreensão de que a fisiopatologia da lesão pulmonar aguda (LPA)/síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) caracteriza-se por uma intensa reação inflamatória pulmonar, tem-se procurado demonstrar, ao longo das últimas três décadas, os benefícios do uso do corticosteroide, uma droga largamente disponível e de baixo custo, na abordagem farmacológica desta síndrome.<sup>(1-15)</sup> Apesar das evi-

dências de que o corticosteroide melhore a função pulmonar e de outros órgãos em adultos com SDRA,<sup>(5,6,8-15)</sup> sua eficácia na redução da mortalidade (35,8% em adultos e 18% em crianças)<sup>(16)</sup> permanece controversa entre os diversos estudos clínicos randômicos e metanálises.<sup>(7,9,12-14,17-21)</sup> Embora o corticosteroide seja uma droga amplamente utilizada em doenças respiratórias infantis associadas à hiper-reatividade brônquica, os estudos sobre o seu uso na LPA/SDRA em pediatria se limitam a poucos relatos de casos. A menor incidência, o menor tempo de ventilação mecânica e a menor taxa de mortalidade, aliados à dificuldade de reconhecimento da SDRA em crianças, muitas vezes mascarada pelos diagnósticos de base mais frequentes (bronquiolite, sepse e pneumonia), constituem desafios para a viabilidade de estudos em pediatria. São necessárias numerosas amostras e seleção de outros desfechos, que não a mortalidade, para o alcance de relevância estatística.<sup>(22)</sup>

Esse artigo realizou uma revisão da fisiopatologia da LPA/SDRA, dos mecanismos de ação dos corticosteroides e discutiu os estudos experimentais e clínicos mais relevantes, e as metanálises acerca do uso precoce e infusão prolongada de baixas doses de corticosteroide na LPA/SDRA, bem como seus efeitos adversos. Com base nos dados apresentados, realizou-se uma proposta de adequação de alguns aspectos do diagnóstico, da intervenção e da seleção de desfechos para viabilizar estudos em pediatria.

### Fisiopatologia da LPA/SDRA

A LPA/SDRA é caracterizada por uma intensa reação inflamatória pulmonar, que se desenvolve de forma aguda, em 12 a 48 horas, no contexto de uma doença sistêmica grave, resultando em insuficiência respiratória hipoxêmica. O achado histológico típico da SDRA é a lesão alveolar difusa da membrana alvéolo-capilar, associada a aumento de permeabilidade, exsudato neutrofílico rico em proteína, edema intersticial e alveolar e presença de membranas hialinas, que levam a piora da troca gasosa e redução da complacência pulmonar.<sup>(21)</sup>

A persistência do processo inflamatório pulmonar e sistêmico apresenta forte correlação com a mortalidade após a primeira semana de LPA/SDRA.<sup>(5,23,24)</sup> A incapacidade de reduzir a produção de mediadores inflamatórios está relacionada a um reparo inadequado da membrana alvéolo-capilar e comprometimento da troca gasosa e da complacência pulmonar.<sup>(5,25,26)</sup>

### Mecanismos de ação dos corticosteroides

Os corticosteroides têm potente ação anti-inflamatória, incluindo a redução do número e função de várias células imunes, tais como os linfócitos T e B, monócitos, neutrófilos e eosinófilos nos locais de inflamação, a diminuição da produção de citocinas e eicosanoides e o aumento da produção do fator de inibição da migração de macrófagos. Após ser

captado da circulação, o corticosteroide se liga aos receptores intracelulares de glicocorticóides (GRs) no citoplasma, desencadeando a ativação do complexo glicocorticóide-receptor (GC-GR), que se move para o núcleo, resultando na ativação ou repressão da transcrição de determinados genes.<sup>(25,27)</sup> Estima-se que 20% do genoma das células mononucleares do sangue sejam afetadas pelos corticosteroides.<sup>(27)</sup> O complexo GC-GR também pode afetar a função celular indiretamente através da ligação e modulação da atividade de fatores de transcrição tais como o NF(fator nuclear)-κB.<sup>(28)</sup>

Após a ativação por diversos estímulos (lipopolissacarídeo, estresses físicos ou químicos e citocinas inflamatórias), o NF-κB, normalmente ligado à proteína inibitória I-κB no citoplasma, sofre translocação para o núcleo e se liga a regiões promotoras de genes alvo para iniciar a transcrição de múltiplas citocinas - fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-1 e IL-6, moléculas de adesão intracelular-1, selectina-E e outros mediadores inflamatórios. Os corticosteroides podem inibir a atividade do NF-κB ligando-se a ele, inibindo-o diretamente ou aumentando a transcrição de proteínas I-κBs.<sup>(29)</sup>

Os mediadores liberados em pacientes com doenças graves, especialmente com sepse, podem estimular ou impedir a síntese e ação do corticosteroide por atuação direta no eixo hipotálamo-hipofisário e no sistema de sinalização dos receptores de glicocorticóides. Dados clínicos e experimentais sugerem que a refratariedade na melhora da sepse e da SDRA está frequentemente associada a uma condição definida como insuficiência adrenal relacionada à doença grave (CIRCI),<sup>(30,31)</sup> que se traduz pela incapacidade dos GRs ativados inibirem a transcrição de citocinas inflamatórias, apesar dos níveis elevados de cortisol circulante. Esses achados fornecem bases bioquímicas e moleculares para justificar a eficácia farmacológica da metilprednisolona na SDRA. Estudos longitudinais, analisando biomarcadores, evidenciaram que o tratamento prolongado com metilprednisolona atuou na CIRCI, aumentou atividade do complexo GC-GRα e reduziu a ligação do NF-κB. Conseqüentemente, observou-se diminuição nos níveis de mediadores inflamatórios no plasma e no fluido do lavado broncoalveolar (LBA), nos níveis de quimiocinas, moléculas de adesão e marcadores da fibrogênese, incremento nos níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e melhora na permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.<sup>(15,21,25,27)</sup>

### Estudos experimentais

Os estudos experimentais sobre o uso de corticosteroide na LPA/SDRA têm resultados controversos, que podem ser atribuídos às diferenças nos modelos animais, à intensidade da lesão e ao tipo e modo de administração da droga.

#### *Momento de introdução da droga*

O uso do corticosteroide 6 horas após a indução da LPA

com paraquat reduziu a fibrose pulmonar.<sup>(32)</sup> A dexametasona quando injetada 12 horas antes do insulto com lipopolissacárido (LPS) em camundongos bloqueou a produção de TNF, mas seu uso, 24 a 48 h antes da administração de LPS, provocou aumento de TNF por mecanismos ainda mal compreendidos.<sup>(33)</sup> Resultados semelhantes foram encontrados em voluntários humanos, que tiveram diminuição da resposta de temperatura e pulso, supressão do pico de epinefrina e de proteína C reativa e inibição da produção de TNF, quando o corticosteroide foi administrado concomitantemente ao insulto com LPS, mas apresentaram aumento de TNF e IL-6 circulantes, quando o corticosteroide foi administrado 12h ou 144h antes do insulto.<sup>(34)</sup> Esses resultados sugeriram que a hipercortisolemia prévia ao insulto infeccioso foi um fator determinante na regulação hemodinâmica, hormonal e inflamatória e levantou a questão de que o uso profilático de corticosteroides na SDRA poderia acarretar efeitos deletérios.

#### ***Dose e duração do tratamento e retirada gradual***

Estudo *in vitro* analisou a resposta de macrófagos alveolares de animais a diferentes doses e períodos de tempo de dexametasona seguida da exposição com LPS. Concluiu-se que altas doses por curtos períodos de tempo ou doses baixas por tempo prolongado aumentaram a produção de mediadores inflamatórios (IL-1 $\beta$  e óxido nítrico), enquanto que doses altas por período prolongado diminuíram a atividade inflamatória.<sup>(35)</sup> Contrariamente, Silva et al. demonstraram que a terapia de curta duração foi tão efetiva quanto a de longa duração, quando se utilizaram baixas doses de metilprednisolona (2 mg/kg) na fase precoce da LPA induzida por LPS.<sup>(36)</sup>

O efeito rebote após suspensão precoce dos corticosteróides, assim como a influência da dose, do tempo e da duração do tratamento foram demonstrados em modelo de LPA induzida por butilatohidroxitolueno. A administração de prednisolona nos primeiros 5 ou 6 dias acarretou aumento do acúmulo de colágeno no tecido pulmonar, mas o prolongamento do tratamento por 12 dias preveniu este efeito. Observou-se um efeito rebote após a suspensão.<sup>(37,38)</sup> A administração de prednisolona ou metilprednisolona em dose alta (30mg/kg, 2 vezes ao dia) em uma fase mais tardia (do 3° ao 7° dia ou do 6° ao 10° dia) ou por período mais prolongado (do 1° ao 10° dia) ou em doses mais baixas, não atuou no desenvolvimento de fibrose.<sup>(37,38)</sup>

#### ***Etiologia da LPA/SDRA***

A intensidade da atividade anti-inflamatória e anti-fibrogênica dos corticosteroides variou de acordo com a etiologia da LPA (pulmonar ou extra-pulmonar), sendo o efeito mais benéfico na LPA pulmonar em comparação com a extra-pulmonar.<sup>(39)</sup>

Tais resultados controversos sugerem a precariedade do nosso conhecimento sobre o tema e a existência de uma complexa relação temporal entre a hipercortisolemia induzida pela administração de corticosteroide e a resposta inflamatória decorrente do insulto pulmonar.

#### **Estudos clínicos**

Controvérsias também foram observadas nos estudos clínicos decorrentes da grande heterogeneidade no esquema de tratamento com corticosteroides. Acredita-se que a dificuldade em se detectar os efeitos benéficos nos grandes ensaios clínicos randômicos, que avaliaram doses elevadas de metilprednisolona nas fases exsudativa e fibroproliferativa da SDRA, decorra da curta duração do tratamento, mais do que da dose ou do momento de introdução da droga. Com base nos estudos experimentais, os ensaios clínicos recentes têm investido no uso dos corticosteroides em fases mais precoces da SDRA (primeiras 72h), com doses baixas, por período prolongado (pelo menos  $\geq 7$  dias) e com redução gradual, condições que têm sido consideradas relevantes para a eficácia da droga.<sup>(15)</sup>

Doze estudos clínicos, que investigaram a terapia prolongada com doses baixas de corticosteroide nas fases precoce (primeiras 72h) e tardia ( $\geq 7$  dias) da LPA/SDRA, foram selecionados. Os estudos que utilizaram esquemas terapêuticos diferentes destes (doses altas por curto período) não foram incluídos. A tabela 1 apresenta os estudos em que o corticosteroide foi introduzido tardiamente. Nesse contexto, doses baixas a moderadas de metilprednisolona (1 a 3,5 mg/kg/dia) foram administradas por período prolongado, que foi variável (7 a 32 dias).<sup>(1,5-10,14)</sup> O momento da introdução do corticosteroide também variou de 6 a 44 dias. Somente dois estudos<sup>(9,14)</sup> não evidenciaram redução da mortalidade com o uso dos corticosteroides na LPA/SDRA. Um grande estudo clínico multicêntrico randomizado conduzido pela *ARDS network*<sup>(14)</sup> não constatou diferença na taxa de mortalidade aos 60 e 180 dias. Entretanto, analisando-se separadamente os subgrupos 1 (menos de 14 dias de doença) e 2 (14 ou mais dias de doença), constatou-se que a mortalidade foi maior nos pacientes que receberam metilprednisolona no subgrupo 2. A introdução de metilprednisolona após duas semanas do início da SDRA aumenta o risco de morte.<sup>(19)</sup> Entretanto, nesse subgrupo (n=48) houve grande variabilidade nas características basais. Após ajuste para tal variabilidade, a diferença entre a mortalidade perdeu significância estatística. Os efeitos benéficos dos corticosteroides observados durante a primeira parte desse estudo (redução de 10 dias na duração da ventilação mecânica, aumento em 2 vezes na taxa de sucesso de extubação e uma redução relativa na mortalidade de 27%) também podem ter sido

**Tabela 1 - Corticosteroide em baixas doses na fase tardia da LPA/SDRA**

Autor	Ashbaugh <sup>(1)</sup> 1985	Biffi <sup>(6)</sup> 1995	Meduri <sup>(5)</sup> 1994	Keel <sup>(7)</sup> 1995/1998	Varpula <sup>(9)</sup> 1998/2000	Huh <sup>(10)</sup> 1998/2002	Meduri <sup>(8)</sup> 1998	Steinberg <sup>(14)</sup> 2006
Tipo de estudo	Série de casos	Série de casos	Série de casos	Coorte retrospectivo	Coorte retrospectivo	Coorte retrospectivo	ECR multicêntrico (4 centros)	ECR multicêntrico (25 centros)
Número de pacientes	10	6	25	31	31	48	24	180
MP/Dose	125mg/dose EV-6/6h	1-2 mg/kg/dose EV-6/6h	200mg <i>bolus</i> + 2-3 mg/kg/dia 6/6h até extubação	100-250 mg/dia por 3 dias; depois 80-180 mg	120 mg/dia durante 3 dias	140 mg/kg/dia	2mg/kg <i>bolus</i> + 2 mg/kg/dia 6/6h	2mg/kg <i>bolus</i> + 0,5 mg/kg/dia 6/6h
Dias de LPA/SDRA	6 a 22	16	≥ 7	15 (5 a 44)	9,7 ± 0,7	> 8 dias	9,2	G1- 9,4 ± 2 G2-16,6 ± 2,7
Duração do tratamento (dias)	21 a 42	21,3	36	8 (3-19)	27	7	Até 32	Até 25
Redução gradual	Sim	Sim	Sim, após extubação	Sim	Sim 23 dias, a partir do 4º ao 27º dia ↓±25% 3/3d até 14º dia e depois mais lento	Sim	Sim Em 17 dias a partir do 15º ao 32º dia	Sim 4 dias a partir do 21º dia se o paciente ainda estiver em VM  2 dias a partir da extubação se esta ocorrer com menos de 21 dias de MP
Duração média da VM (dias)	NR	NR	NR	NR	MP x P =	NR	MP x P 11,5 x 23 (p=0,001)	MP x P 14 x 24 (p=0,0006)
Dias livres de VM	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	28º dia MP x P 11,2 x 6,8 (p<0,001)
LIS no 7º ao 10º dia	NR	↓	↓	=	NR	↓	MP x P 1,7 x 3 (p<0,001)	NR
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> no 7º ao 10º dia	NR	↑	↑	=	↑	↑	MP x P 262 x 148 (p<0,001)	NR
Escore DMO no 7º ao 10º dia	NR	NR	NR	=	↓	↓	MP x P 0,7 x 1,8 (p<0,001)	NR
Média de permanência na UTIP (dias)	NR	NR	NR	NR	MP x P =	NR	NR	MP x P 17 x 20 (p=0,29)
Incidência de PAV (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	MP x P 37 x 12 (p=0,23)	MP x P 7 x 15 (p=0,05)
Mortalidade hospitalar (%)	20	17	28	MP x P 38 x 67 (p=0,117)	30 dias MP x P 18,75 x 20 (p=0,82)	MP x P 42,9 x 73,5 (p<0,05)	MP x P 12 x 62 (p=0,003)	MP x P G1- 36 x 27 (p=0,26) G2- 8 x 35 (p=0,02) Geral-29 x 29 (p=1,0)
PCR	NR	NR	NR	MP x P =	↓	NR	NR	NR

ECR - ensaio clínico controlado randômico; MP - metilprednisolona; P - placebo; VM - ventilação mecânica; NR - não relatado; PAV - pneumonia associada à ventilação; DMO - disfunção orgânica múltipla; PCR - proteína C reativa. G1 – grupo de pacientes admitidos no estudo com 7 a 13 dias de SDRA. G2 – grupo de pacientes admitidos no estudo com ≥ 14 dias de SDRA. \*Duração média de permanência dos sobreviventes na UTIP.

mascaçados pela não retirada gradual da droga após a extubação (em 2 dias), pela falta de vigilância infecciosa e pelo uso concomitante de bloqueadores neuromusculares, aspectos considerados importantes no controle de complicações da corticoterapia como infecções e fraqueza muscular prolongada.<sup>(19)</sup> Os outros 3 estudos com grupo controle<sup>(7,8,10)</sup> demonstraram redução substancial da mortalidade. Os três estudos de séries de casos<sup>(1,5,6)</sup> relataram mortalidade baixa, semelhantes aos braços de tratamento dos estudos controlados. Dos sete estudos que investigaram variáveis funcionais do pulmão e/ou de outros órgãos,<sup>(5-10,14)</sup> seis demonstraram melhora dessas variáveis.<sup>(5,6,8-10,14)</sup>

A tabela 2 apresenta quatro ensaios clínicos controlados e randômicos sobre o uso de corticosteroides (metilprednisolona ou hidrocortisona) em baixas doses (até 2 mg/kg/dia de dose equivalente de MP), introduzidos precocemente na SDRA (até o 4º dia), por períodos prolongados (≥ 7 dias em três estudos<sup>(11-13)</sup> e 28 dias em um estudo).<sup>(15)</sup> Os quatro estudos mostraram redução significativa da mortalidade e melhora nas variáveis de função pulmonar e órgãos à distância. Meduri et al. implementaram um programa de rastreamento de infecção e constataram que 56% das infecções nosocomiais ocorreram em pacientes afebris<sup>(15)</sup>. Houve redução significativa na incidência de infecção nos pacientes tratados com

**Tabela 2 - Corticosteroides em baixas doses na fase precoce da LPA/SDRA**

Autor	Lee <sup>(12)</sup> 2005	Confalonieri <sup>(11)</sup> 2005	Annane <sup>(13)</sup> 2006	Meduri <sup>(15)</sup> 2007
Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado aberto Controle histórico (1 centro na Coreia)	ECR Multicêntrico (6 centros na Itália)	ECR Multicêntrico (19 centros na França)	ECR (5 centros nos EUA)
Número de pacientes	20	46	177	91
Droga/Dose	MP 2mg/kg <i>bolus</i> + 2mg/kg/dia de 6/6h	HC 200mg bolo +10mg/kg/h	HC 50mg/kg/dose de 6/6h + FC 5 µg/dia	MP 1 mg/kg/dia 6/6h
Dias de LPA/SDRA	4,4	0	0	3
Duração do tratamento (dias)	9,5	7	7	Até 28
Redução gradual	Sim início com MP oral após ≈4 dias de MP EV quando melhora dispnéia e RX	não	não	Sim após 7 dias
Duração média da VM (dias)	NR	MP x P 5 x 13 (p=0,09)	MP x P 23,1 x 24,9 (p=0,089)	MP x P 5 x 9,5 (p=0,002)
Dias livres de VM	NR	no 8º dia MPxP = 4x0 (p=0,01)	MP x P 5,7±8,6 x 2,6±6,6 (p=0,089) Não responsivos	no 28º dia MP x P = 16,5 x 8,7 (p=0,001)
LIS do 7º ao 10º dia	NR	NR	NR	MP x P (p=0,004)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> do 7º ao 10º dia	↑	MP x P 332 x 237 (p=0,0008)	↑ > grupo MP Não responsivos	MP x P 256 x 179 (p<0,006)
Escore DMO do 7º ao 10º dia	NR	MP x P 0,3 x 1 (p=0,003)	NR	MP x P 0,9 x 1,9 (p=0,002)
Média de permanência na UTIP (dias)	1,5 x 19,5	MP x P 10 x 18 (p=0,01)	NR	MP x P 7 x 14,5 (p=0,007)
Incidência de PAV (%)	NR	MP x P 0 x 13 (p=0,23)	MP x P 5 x 4	MP x P 14 x 57 (p=0,004)
Mortalidade hospitalar (%)	MP x P 8 x 88	MP x P 0 x 30 (p=0,009)	No 28º dia MP x P 53 x 77 (p=0,18) Não responsivos	MP x P 24 x 43 (p=0,07)
PCR	NR	MP x P 18 x 34 (p=0,01)	NR	MP x P 2,9 x 13,1 (p<0,0001)

ECR - ensaio clínico controlado randômico; MP - metilprednisolona; HC - hidrocortisona; P - placebo; VM - ventilação mecânica; NR - não relatado; DMO - disfunção orgânica múltipla; PAV - pneumonia associada à ventilação; PCR - proteína C reativa.

metilprednisolona ( $p = 0.0002$ ). O estudo de Confalonieri et al.<sup>(11)</sup> analisou o impacto da corticoterapia em pacientes com pneumonia comunitária grave e hipoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ ), entretanto, sua inclusão nas metanálises é alvo de críticas. No estudo de Annane et al.<sup>(13)</sup> realizou-se uma análise *post hoc* de 177 pacientes com SDRA, selecionados a partir de um grupo de 300 pacientes que fizeram parte de um ensaio sobre o uso de hidrocortisona no choque séptico. Nesse ensaio, os pacientes foram caracterizados como responsivos ou não responsivos a um teste com corticotropina antes da intervenção. A análise *post hoc* mostrou que o tratamento precoce com baixas doses de hidrocortisona, por 7 dias, associou-se com melhores desfechos nos pacientes com SDRA não responsivos. Esse efeito não ocorreu nos pacientes com SDRA responsivos ou nos pacientes sem SDRA.

Três estudos da tabela 2 utilizaram um curso de tratamento menos prolongado, mas ainda assim foram eficazes.<sup>(11-13)</sup> Isso é importante no que diz respeito aos desenhos dos estudos em pediatria. A preocupação com o uso prolongado de corticosteroides em crianças, nas quais, além dos efeitos adversos descritos em adultos, somam-se possíveis efeitos no crescimento somático, é um dos fatores que provavelmente retardam os estudos em pediatria.

### Revisão das metanálises

Recentemente, cinco metanálises investigaram o uso de corticosteroides na SDRA.<sup>(17-21)</sup> Duas delas (Agarwal et al.<sup>(17)</sup> e Peter et al.<sup>(18)</sup>) reuniram estudos muito heterogêneos, com esquemas de dose, momento de introdução e duração de tratamento variáveis, aspectos considerados críticos para a eficácia da droga.

As conclusões da primeira metanálise,<sup>(17)</sup> que incluiu estudos sobre fase precoce<sup>(2,12,13)</sup> e tardia da SDRA<sup>(7,8,14)</sup> foram pouco favoráveis ao uso dos corticosteroides em ambas as fases. A segunda incluiu estudos sobre o uso profilático e terapêutico do corticosteroide na SDRA.<sup>(2,8,13-15)</sup> Com base nessa metanálise, concluiu-se que o uso terapêutico do corticosteroide acarretou redução da mortalidade e aumento nos dias fora de ventilação mecânica, porém a abordagem profilática induziu aumento da incidência da SDRA.

As outras três metanálises [Meduri et al. (2008),<sup>(19)</sup> Tang et al. (2009)<sup>(20)</sup> e Meduri et al. (2009)<sup>(21)</sup>] incluíram estudos que utilizaram baixas doses de corticosteroides por períodos prolongados na fase precoce ou tardia da SDRA. Houve grande variabilidade no momento de introdução da droga e no tempo de duração do tratamento. No entanto, as conclusões foram favoráveis ao uso de corticosteroides na SDRA.

Meduri et al. (2008)<sup>(19)</sup> incluíram cinco ensaios clínicos randômicos (ECR) ( $n=518$ )<sup>(8,11,13-15)</sup> e relataram melhora significativa na troca gasosa, redução nos marcadores da infla-

ção, aumento no número de dias fora de ventilação mecânica e diminuição do tempo de permanência na UTI. Dois estudos menores mostraram reduções significativas no risco relativo de morte. Três estudos maiores subsequentes, quando combinados, não reproduziram a mesma magnitude de resultados, mas atingiram uma redução distinta do risco relativo de morte no maior grupo de pacientes ( $n=400$ ) tratados antes do 14º dia de SDRA ( $38\% \times 52.5\%$ ,  $p=0.02$ ). Logo, O tratamento prolongado com corticosteroide resultou em melhora significativa das variáveis relacionadas ao paciente.

Tang et al. (2009)<sup>(20)</sup> selecionaram cinco estudos de coorte ( $n=307$ )<sup>(7,9,10,12,13)</sup> e quatro ECR ( $n=341$ )<sup>(8,11,14,15)</sup> e evidenciaram tendência à redução de mortalidade (Figura 1), bem como no número de dias fora de ventilação mecânica, no tempo de permanência na UTI, no escore de DMO, no LIS e na  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Não houve aumento de infecções, neuromiopatias ou qualquer outra complicação grave. Houve heterogeneidade significativa entre os estudos selecionados, mas a análise de meta-regressão mostrou que este fato teve efeito mínimo sobre a eficácia do tratamento. Concluíram que o uso de baixas doses de corticosteroides estava associado com a melhora da mortalidade e morbidade sem aumento de reações adversas. A consistência dos resultados em ambos os desenhos de estudo e em todos os desfechos sugerem que os corticosteroides são um tratamento efetivo para a LPA/SDRA.

Na segunda metanálise de Meduri et al. (2009)<sup>(21)</sup> foram incluídos oito estudos controlados ( $n=628$ )<sup>(7-11,13-15)</sup> e demonstrou-se redução significativa nos marcadores inflamatórios sistêmicos, nos escores de disfunção pulmonar e de outros órgãos, na duração da ventilação mecânica e da permanência na UTI. Houve aumento significativo no número de dias fora da ventilação mecânica e dias fora da UTI até o 28º dia, que foi três vezes maior que aquele relatado com a ventilação protetora ou com a estratégia hídrica conservadora.

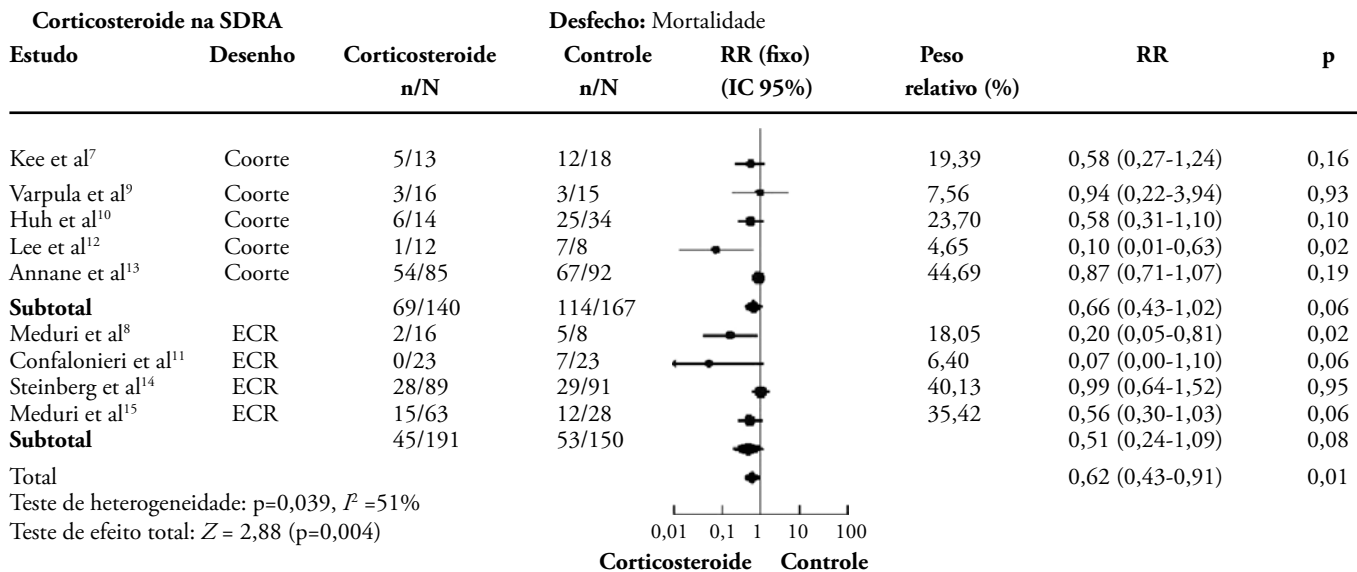
Quanto à mortalidade, como se observa na figura 2, houve redução substancial para todos os pacientes, assim como para os pacientes tratados antes do 14º dia.

Uma força tarefa internacional incluiu em suas recomendações para o diagnóstico e tratamento da insuficiência adrenal associada à doença crítica,<sup>(31)</sup> recomendações para o tratamento da SDRA com infusão prolongada de corticosteroides (Grau 2B), do seguinte modo:

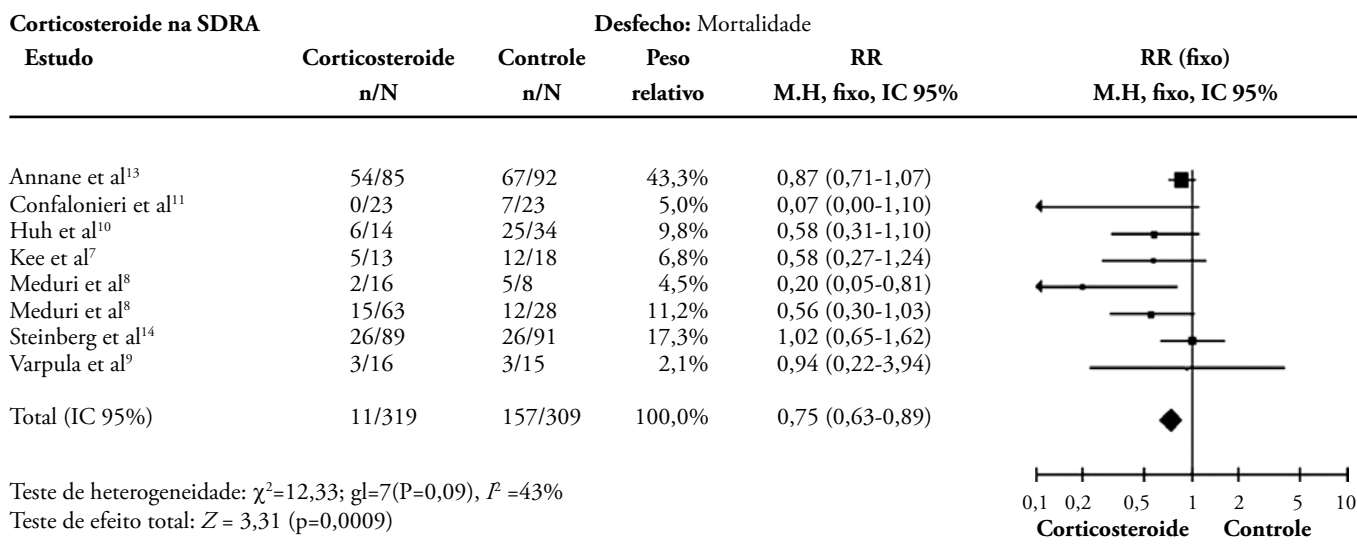
1. Início precoce na SDRA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  com PEEP 10  $\text{cmH}_2\text{O}$ )

2. Início antes do 14º dia na SDRA não resolvida

Para minimizar o risco de sérias complicações durante o curso de tratamento da SDRA com corticosteroides, Meduri et al.<sup>(21)</sup> recomendaram a incorporação de um protocolo de prevenção secundária que inclui: 1) a infusão contínua do



ECR - ensaio clínico controlado randômico; IC - intervalo de confiança; RR - risco relativo. Modificada de Tang et al., 2009.<sup>(20)</sup>  
**Figura 1 – Efeito do corticosteroide na mortalidade. O tamanho dos marcadores é proporcional ao peso de cada estudo no gráfico.**



M.H. RR - Risco relativo estimado pelo método de Mantel-Haenszel; IC - intervalo de confiança. Modificado de Meduri, 2009.<sup>(21)</sup>  
**Figura 2 – Efeito do tratamento prolongado com corticosteroide na sobrevida.**

corticosteroide para evitar flutuações glicêmicas; 2) evitar o uso de bloqueadores neuromusculares para minimizar o risco de fraqueza muscular; 3) evitar o uso de etomidato, que inibe a síntese de corticosteroides; 4) rigoroso protocolo de vigilância infecciosa, com coletas semanais de amostras de secreção

respiratória além de critérios diagnósticos rigorosos para infecção e 5) retirada gradual (por 9 a 12 dias) do corticosteroide para evitar um efeito rebote da inflamação, permitindo a recuperação do número de GCR e do eixo hipotálamo-hipofisário.

### Efeitos adversos dos corticosteroides

Estima-se que 10% das crianças façam uso de corticosteroides em alguma etapa da infância. Um dos efeitos adversos mais temidos em pediatria é a supressão do crescimento associado ao uso contínuo e repetitivo dos corticosteroides em doenças crônicas. Esse efeito é dose e tempo dependente e ocorre predominantemente nos primeiros seis meses de tratamento. O comprometimento do metabolismo ósseo e da estatura decorre de diversos mecanismos: supressão da osteoblastogênese na medula óssea, aumento da reabsorção óssea, elevação da perda renal e intestinal de cálcio com hiperparatireoidismo secundário, inibição da secreção e atividade do hormônio do crescimento, efeito direto na placa de crescimento e alteração da função gonadal por atuação direta ou indireta no eixo hipotálamo-hipofisário. Há relato de osteopenia em crianças recebendo doses de prednisolona menores que 0,16 mg/kg/dia.<sup>(40)</sup>

Outra preocupação em adultos e crianças é a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário, com conseqüente insuficiência adrenal após a suspensão da droga. A literatura recomenda que cursos mais prolongados que sete dias sejam seguidos de retirada gradual da droga, recurso amplamente utilizado no tratamento de crises agudas de hiper-reatividade brônquica associada a doenças respiratórias agudas. A retirada gradual da infusão prolongada de baixas doses de metilprednisolona no esquema de tratamento da SDRA, preconizada para evitar o efeito rebote na inflamação, contempla esta preocupação.

A disfunção neuromuscular aguda associada a doenças graves é frequentemente citada na terapia intensiva de adultos, com uma incidência que varia de 32% a 100% em pacientes ventilados por mais de 3 dias, dependendo da população estudada.<sup>(41)</sup> Suspeita-se de uma associação entre esta complicação e o tratamento com corticosteroides, particularmente quando usados concomitantemente com bloqueadores neuromusculares (BNM), mas existem evidências de que a inflamação sistêmica está implicada na patogênese desta disfunção. O efeito dos corticosteroides na melhora de diversas variáveis de função pulmonar, inclusive diminuição da duração da ventilação mecânica, contradiz esta associação. Uma revisão recente sobre o tema em crianças gravemente enfermas<sup>(42)</sup> evidenciou a falta de dados acerca dos fatores de risco, incidência, história natural e prognóstico dessa entidade em crianças. A análise dos dados de 34 pacientes pediátricos mostrou que vinte pacientes apresentavam sepse e resposta inflamatória sistêmica, nove foram admitidos após transplante de medula óssea ou de órgão sólido e cinco por asma.<sup>(42)</sup> A única série prospectiva sobre neuropatia em crianças graves relatou uma incidência de 1,7% (14/830 pacientes internados em UTI).<sup>(43)</sup> Na ausência de evidências que apoiem recomendações preventivas em crianças é prudente seguir a recomenda-

ção para pacientes adultos, isto é, evitar o uso concomitante de BNM e corticosteroides.

Finalmente, um possível aumento do risco de infecções nosocomiais não se confirmou em estudos recentes.<sup>(11,13-15)</sup> A administração prolongada de doses baixas de corticosteroides parece ter efeito imunomodulador, melhorando a imunidade inata.<sup>(44)</sup> Entretanto, os corticosteroides mascaram os sinais e sintomas de infecção, suprimindo a febre e provocando leucocitose. Um rastreamento periódico de infecção, com culturas de secreções respiratórias e outras pertinentes a cada situação é fundamental durante o curso do tratamento.<sup>(15,44,45)</sup>

A monitorização da glicemia, da pressão arterial e o uso de bloqueadores H2 ou inibidores de bomba de próton são outras medidas já utilizadas na rotina de pacientes de terapia intensiva, que também atendem às outras complicações descritas com o uso dos corticosteroides (hiperglicemia, hipertensão arterial, gastrite), permitindo profilaxia e intervenção precoce.

### Adequações para o desenho de um estudo pediátrico

Algumas adequações se fazem necessárias para um desenho de estudo apropriado para a faixa etária pediátrica.

Às dificuldades de diagnóstico da LPA/SDRA em adultos, baseado em critérios clínico-radiológicos de baixa sensibilidade e especificidade, somam-se as limitações próprias da faixa etária pediátrica. A dificuldade de cateterização da artéria radial em algumas crianças torna a relação  $PaO_2/FiO_2$  um critério complicado para diagnóstico precoce e acompanhamento da síndrome. A obtenção da  $PaO_2$  por punção arterial de crianças pequenas provoca choro intenso e queda temporária da  $PaO_2$  e  $SpO_2$  no momento da coleta. O uso da relação  $SpO_2/FiO_2$  no diagnóstico da SDRA foi recentemente descrito em dois estudos, um deles em pediatria.<sup>(46,47)</sup> A medida não invasiva da  $SpO_2$  dispensa a coleta arterial e a necessidade de analgesia sistêmica ou tópica, constituindo-se um excelente recurso para contornar esse problema.

Outra questão em pediatria é a dificuldade de realização de broncoscopias frequentes para rastreamento infeccioso de pneumonias nosocomiais e mensurações de marcadores inflamatórios. O uso de culturas quantitativas de aspirado traqueal revelou-se adequado para a monitorização e antibioticoterapia adequada de pneumonias nosocomiais.<sup>(48)</sup>

Meduri et al. realizaram a terapia da SDRA com metilprednisolona durante 28 dias.<sup>(15)</sup> Entretanto, diante das preocupações com os efeitos osteoarticulares, hormonais e imunológicos decorrentes da administração prolongada de corticosteroides em crianças e baseado nos resultados dos diferentes estudos abordados nesta revisão, que mostraram efeitos positivos da droga com cursos menores, uma proposta de uma duração de 14 dias de metilprednisolona (sete dias



com a dose inicial e sete dias com redução gradual) pode ser um esquema mais adequado para ser investigado num estudo piloto em pediatria.

Finalmente, devido à menor incidência e mortalidade da LPA/SDRA em crianças, o uso da mortalidade como desfecho primário inviabiliza os estudos pediátricos, já que amostras muito grande seriam necessárias. Desfechos de variáveis pulmonares (melhora do escore de lesão pulmonar (LIS) e duração da ventilação mecânica) e de outros órgãos (melhora no escore de disfunção orgânica múltipla) são mais viáveis e apropriados para estudos iniciais com amostras menores.

## CONCLUSÕES

A literatura é extensa no que concerne o uso de corticosteroides na fase precoce e tardia da LPA/SDRA, com evidências de diferentes desfechos em adultos. Estudos randômicos acerca da terapia com corticosteroide na LPA/SDRA na infância são inexistentes, apesar do corticosteroide ser uma droga amplamente utilizada em doenças respiratórias infantis. A menor incidência da SDRA em crianças, o menor tempo de ventilação mecânica e a menor mortalidade, aliados à dificuldade de reconhecimento da síndrome em crianças, muitas vezes mascarada pelos diagnósticos de base mais frequentes (bronquiolite, seps e pneumonia), constituem desafios para a viabilidade de estudos em Pediatria. A eficácia e segurança desta terapia em crianças, assim como o impacto na morbidade e mortalidade necessitam ser demonstrados.

Com base nos resultados dos estudos clínicos e experimentais expostos, sugere-se, para estudos pediátricos, a utilização da relação  $SpO_2/FiO_2$  para diagnóstico e acompanhamento da SDRA e a escolha de outros desfechos primários que não a mortalidade tais como variáveis funcionais pulmonares (melhora do LIS e duração da ventilação mecânica). Como desfechos secundários, sugere-se a utilização da melhora no escore de disfunção orgânica múltipla, o tempo de permanência na UTI e a redução nos marcadores séricos de inflamação. Considerando-se as peculiaridades das crianças, algumas questões necessitam ser respondidas em um desenho de estudo pediátrico: 1) A menor mortalidade da SDRA em Pediatria decorre da reduzida resposta inflamatória em comparação àquela do adulto? 2) A introdução precoce ( $\leq 72h$ ) *versus* tardia de corticosteroides na SDRA em crianças, permite a utilização de um curso menos prolongado, sem perda dos benefícios? 3) Um curso total de 14 dias de metilprednisolona, com dose de ataque de 1 mg/kg/dia, seguido de infusão contínua de 1 mg/kg/dia nos primeiros 7 dias e redução gradual (50% da dose anterior de 2 em 2 dias durante mais 7 dias até a suspensão) é seguro e eficaz em crianças?

## AGRADECIMENTOS

Apoio financeiro do Programa de Núcleos de Excelência - Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), INCT-INOVAR.

## ABSTRACT

The use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome is one of the most controversial issues in the literature. However, acute lung injury/acute respiratory distress syndrome studies are restricted to adults, despite the widespread use of corticosteroid for hyper-reactive respiratory airway diseases in children. This review aimed to describe experimental and clinical evidence for corticosteroid therapy in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome and to point out the risks and benefits of its use in pediatrics. For this purpose, an extensive review of the literature was performed from 1980 to 2010 including both experimental and clinical papers, as well as reviews and meta-analysis, using Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane database of systematic reviews, SciELO, Lilacs and Bireme databases. The search terms were: acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, steroids, child, clinical trials, meta-analyses, reviews, and case reports. Most studies showed that the corticosteroids-induced down-regulation of systemic inflammatory response is associated with oxygenation improvement, reduction of multiple organ dysfunctions, mechanical ventilation time, and intensive care units length of stay. Based on the literature, the authors suggest early and prolonged methylprednisolone administration for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, using continuous 1 mg/kg/day infusion to prevent glycaemic variability, associated with strict infection surveillance. In addition, they recommend some diagnostic parameters, interventions and choices of endpoint variables to be adjusted to improve pediatric trials feasibility. Therefore, more research is required to establish the safety and efficacy of methylprednisolone in pediatric patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, as well as to determine the best parameters for monitoring steroid side effects and outcomes.

**Keywords:** Acute lung injury; Respiratory distress syndrome adult; Adrenal cortex hormones; Child; Clinical trials; Meta-analysis

## REFERÊNCIAS

1. Ashbaugh DG, Maier RV. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome. Diagnosis and treatment. *Arch Surg*. 1985;120(5):530-5.
2. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1987;317(25):1565-70.
3. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1987;92(6):1032-6. Erratum in: *Chest*. 1988;94(2):448.
4. 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 Respir Dis*. 1988;138(1):62-8.
5. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest*. 1994;105(5):1516-27.
6. Biffi WL, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, McIntyre RC Jr, Burch JM. Are corticosteroids salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? *Am J Surg*. 1995;170(6):591-5; discussion 595-6.
7. Keel JB, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome: benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration*. 1998;65(4):258-64.
8. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(2):159-65.
9. Varpula T, Pettilä V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2000;26(5):526-31.
10. Huh JW, Lim CM, Jegal YJ, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. The effect of steroid therapy in patients with late ARDS. *Tuberc Respir Dis*. 2002;52(4):376-84. Korean.
11. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piatella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):242-8.
12. Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo JI. Low-dose steroid therapy at an early phase of postoperative acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(2):405-10.
13. Annane D, Sébille V, Bellissant E; Ger-Inf-05 Study Group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006;34(1):22-30.
14. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1671-84.
15. 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(4):954-63.
16. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009;124(1):87-95.
17. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology*. 2007;12(4):585-90.
18. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7651):1006-9.
19. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):61-9.
20. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1594-603. Review.
21. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest*. 2009;136(6):1631-43. Review.
22. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Luckett PM, Arnold JH, Gedeit RG, Cox PN, Roberts JS, Venkataraman ST, Forbes PW, Cheifetz IM; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1334-40.
23. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*. 1995;107(4):1062-73.
24. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-3. Erratum in: *Am Rev Respir Dis* 1989;139(4):1065.
25. Meduri GU, Yates CR. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1024:24-53.

26. Meduri GU, Eltorkey M, Winer-Muram HT. The fibroproliferative phase of late adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect.* 1995;10(3):154-75.
27. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1711-23.
28. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J.* 2002;16(1):61-71.
29. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmborg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science.* 1995;270(5234):286-90.
30. 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.
31. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri 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 critical 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.
32. Rocco PR, Souza AB, Faffe DS, Pássaro CP, Santos FB, Negri EM, et al. Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(6):677-84.
33. Fantuzzi G, Demitri MT, Ghezzi P. Differential effect of glucocorticoids on tumor necrosis factor production in mice: up-regulation by early pretreatment with dexamethasone. *Clin Exp Immunol.* 1994;96(1):166-9.
34. Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, et al. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol.* 1993;150(5):1999-2006.
35. Broug-Holub E, Kraal G. Dose- and time-dependent activation of rat alveolar macrophages by glucocorticoids. *Clin Exp Immunol.* 1996;104(2):332-6.
36. Silva PL, Garcia CS, Maronas PA, Cagido VR, Negri EM, Damaceno-Rodrigues NR, et al. Early short-term versus prolonged low-dose methylprednisolone therapy in acute lung injury. *Eur Respir J.* 2009;33(3):634-45.
37. Hakkinen PJ, Schmoyer RL, Witschi HP. Potentiation of butylated-hydroxytoluene-induced acute lung damage by oxygen. Effects of prednisolone and indomethacin. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(4):648-51.
38. Kehrer JP, Klein-Szanto AJ, Sorensen EM, Pearlman R, Rosner MH. Enhanced acute lung damage following corticosteroid treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(2):256-61.
39. Leite-Junior JH, Garcia CS, Souza-Fernandes AB, Silva PL, Ornellas DS, Laranjeira AP, et al. Methylprednisolone improves lung mechanics and reduces the inflammatory response in pulmonary but not in extrapulmonary mild acute lung injury in mice. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2621-8.
40. Mushtaq T, Ahmed SE. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child.* 2002;87(2):93-6.
41. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):63-8.
42. Williams S, Horrocks IA, Ouvrier RA, Gillis J, Ryan MM. Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: A review. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(1):18-22. Review.
43. Banwell BL, Mildner RJ, Hassall AC, Becker LE, Vajsar J, Shemie SD. Muscle weakness in critically ill children. *Neurology.* 2003;61(12):1779-82.
44. 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: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):512-20.
45. Meduri GU, Rocco PR, Annane D, Sinclair SE. Prolonged glucocorticoid treatment and secondary prevention in acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(2):201-10.
46. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB; for the National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the SpO2/FiO2 ratio and the PaO2/FiO2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest.* 2007;132(2):410-7.
47. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF, Shih MC, Curley MA. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(1):12-7.
48. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault PF, et al. Previous endotracheal aspirate guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):101-7.