

Corticoterapia no choque séptico e sepse grave*

Corticotherapy in severe sepsis and septic shock

Ana Carolina Pinto Moreira de Mello Porto¹, Ana Claudia Camargo Gianini¹, Beatriz Sant'Ana da Rocha Salvetti Teixeira¹, Bruna Mara Guimarães de Paiva¹, Erika Simplício Silva¹, Marina Giorgi Manin¹, Hélio Penna Guimarães²

*Recebido da Disciplina de Urgência do Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A sepse é uma causa importante de internação e a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTI). Atualmente existem várias orientações terapêuticas e dúvidas quanto ao emprego dos corticoides na sepse grave e no choque séptico. O objetivo deste estudo foi confrontar os diversos pontos de vista, bem como aperfeiçoar a qualidade e segurança do tratamento da sepse grave e choque séptico.

CONTEÚDO: Realizou-se uma pesquisa em estudos publicados entre 1993 e 2009, nos bancos de dados Pubmed, *Cochrane Library* e Embase LILACS, através das palavras-chave: "sepsis", "septic shock", "steroids" e "corticosteroids", além de livros das áreas de Medicina Intensiva. As altas taxas de morbimortalidade associadas à sepse grave e ao choque séptico geram grande preocupação frente a essas condições clínicas. Enquanto alguns estudos demonstraram benefícios na sobrevivência de pacientes que fizeram uso de corticoides por tempo prolongado e em baixa dose, uma importante metanálise na qual se utilizou o corticoide durante cinco dias, mostrou ineficácia dessa terapia com relação à mortalidade, pois não houve evidência de sua redução, apenas acelerando o tempo de reversão do choque. Apesar dos avanços da Medicina, a taxa de sua incidência é crescente devido ao grande número de pessoas com fatores de risco. Desta forma, a utilização adequada dos recursos corticoterápicos pode ser fundamental para o sucesso do tratamento.

CONCLUSÃO: O uso de corticoides no choque séptico é indicado em baixas doses, por período prolongado.

Descritores: Choque séptico, Corticoides, Esteroides, Sepse, Sepse grave.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Sepsis is a major cause of hospitalization and the leading cause of death in intensive care units. Currently there are several treatment guidelines and questions regarding the use of corticosteroids in severe sepsis and septic shock. The aim of this study was to compare the various views, and optimize the quality and safety of treatment of severe sepsis and septic shock.

CONTENTS: Review of studies published between 1993 and 2009 in the databases Pubmed, Cochrane and Embase Library, LILACS, through the keywords: "sepsis", "septic shock", "steroids" and "corticosteroids" as well as books in the areas of Intensive Care Medicine. The high rates of morbidity and mortality associated with severe sepsis and septic shock cause high concern before these clinical conditions. While some studies show benefits in survival of patients who used corticosteroids for long term and low dose, an important meta-analysis in which we used the corticosteroids for five days, showed that inefficiency therapy regarding mortality, because there was no evidence of reduction, only speeding time to reversal of shock. Despite medical advances, the rate of its incidence is increasing due to the large number of people with risk factors. In this way, the use of resources corticotherapy can be the key resource to the success of treatment.

CONCLUSION: The use of corticosteroids in septic shock is indicated in low doses, for prolonged periods.

Keywords: Corticosteroids, Sepsis, Septic shock, Severe sepsis, Steroids.

INTRODUÇÃO

A sepse é uma causa importante de internação e uma das principais causas de morte no ambiente da terapia intensiva¹.

A definição de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) pela *Society of Critical Care of Medicine* inclui pelo menos dois dos seguintes critérios: febre ou hipotermia; frequência cardíaca maior que 90 bpm; taquipneia ou PaCO₂ < 32 mmHg ou ainda leucocitose (> 12000), leucopenia (< 4000) ou presença de formas imaturas no leucograma (> 10%). Na ocorrência de SIRS associada à infecção diagnosticada ou fortemente presumível tem-se o diagnóstico de sepse. Na presença de disfunção orgânica, o termo utilizado é sepse grave. Quando o paciente em sepse grave que mantém instabilidade hemodinâmica, apesar da adequada ressuscitação volêmica, e que requer o uso de agentes vasopressores, está instituído o choque séptico².

Mundialmente, a sepse grave e o choque séptico ainda são condições de saúde amplamente associadas à morbidade e mortalidade³. A taxa

1. Graduando (4º ano) da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

2. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Coordenador do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração (CETES-HCor); Ex-Professor da Disciplina de Urgência pelo Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 05 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 24 de janeiro de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Hélio Penna Guimarães

UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

Rua Napoleão de Barros, 715, 3º A – Vila Clementino

04024-002 São Paulo, SP.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

de mortalidade da sepse grave varia entre 20% e 25% e na evolução para o choque séptico esta taxa sobe para até 50%⁴. Em 2009, o Departamento de Emergências Médicas da Carolina do Norte calculou que o número de internações por sepse grave dobrou desde a última década nos Estados Unidos e hoje se estima que aproximadamente 750.000 pessoas sejam afetadas anualmente, o que faz da sepse grave a décima causa de morte naquele país⁵.

No Brasil, os dados epidemiológicos sobre estas condições são escassos. O estudo BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*) realizado entre maio de 2001 e janeiro de 2002, coletou dados em cinco UTI brasileiras, sendo observada incidência de 36 e 30 por 1000 pacientes-dia em relação à sepse grave e choque séptico, respectivamente. A taxa de mortalidade em pacientes com sepse grave foi de 47,3%, enquanto que a de choque séptico foi 52,2%, sendo o trato respiratório o principal local de infecção⁶. Vale ressaltar que esta doença é a principal causa de morte nas UTI deste país, gerando elevado impacto econômico e social⁷. Diante disso, buscaram-se terapias mais eficientes para o seu tratamento. Há aproximadamente 60 anos, foi iniciado na prática clínica o uso de glicocorticoides, sendo amplamente disponíveis, atuando como potentes agentes antiinflamatórios, seu uso reduziu a morbimortalidade de muitas doenças graves desde então⁸. Desta forma, o papel destas medicações nos casos de choque séptico começou a ser questionado.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa entre os anos de 1993 a 2009, com busca de revisões sistemáticas, metanálises e *clinical trials* publicados nas bases de dados Pubmed, *Cochrane Library*, Embase LILACS com ênfase nos descritores: “sepsis”, “septic shock”, “steroids” e “corticosteroids”, além de livros-texto da área de medicina intensiva.

Devido às várias orientações terapêuticas e dúvidas quanto ao emprego dos corticoides na sepse grave e no choque séptico, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre este assunto que ainda permanece controverso, com a finalidade de auxiliar na segurança da prescrição nestas situações.

O objetivo deste estudo foi confrontar os diversos pontos de vista, bem como aperfeiçoar a qualidade e segurança do tratamento da sepse grave e choque séptico.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DA CORTICOTERAPIA

O cortisol é o principal hormônio esteroide do grupo dos glicocorticóides, sendo produzido pela zona fasciculada do córtex adrenal. Sua secreção é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e regulada pelo sistema nervoso central através do estímulo neural desencadeado por situações de estresse. Cerca de 80% do cortisol é ligado a uma proteína transportadora, formando o complexo hormônio-receptor, que entra no núcleo da célula, onde irá deprimir ou estimular a síntese proteica através da interação com o DNA ou proteínas do processo de transcrição⁸.

A ação antiinflamatória do corticoide deve-se a interação com fatores de transcrição IL-6 (NF-IL6) diminuindo a síntese de reagentes da fase aguda. Quando ele reage com AP-1 e com fatores de transcrição kB (NF-kB), inibe a síntese de vários fatores pró-inflamatórios (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6 e IFN- γ , TNF- α). Portanto, age evitando a migração de células inflamatórias da circulação para os tecidos, bloqueando a síntese de várias quimiocinas. Outro mecanismo de ação

é a inibição da síntese da fosfolipase A₂, que bloqueia a cascata do ácido aracdônico e a produção de leucotrieno, principal mediador inflamatório em humanos. Consequentemente ocorre inibição da ciclo-oxigenase-2 e indução não constitutiva da NO-sintase⁹.

Apesar disso, o uso de corticoides como terapia adjuvante na sepse grave e choque séptico ainda é questionável. Enquanto alguns pequenos estudos demonstraram benefícios na sobrevida de pacientes que fizeram uso desta terapia¹⁰, em 2008, o estudo mais relevante, CORTICUS, não evidenciou a redução da mortalidade, demonstrando diminuição no tempo de reversão do choque¹¹.

Contudo, mesmo com a crescente taxa de incidência por aumento da população em risco (imunodeprimidos, idosos, presença de múltiplas comorbidades e transplantados), a taxa de mortalidade global por choque séptico está diminuindo devido aos avanços nos cuidados médicos¹².

Em 2007, Cicarelli, Vieira e Benseñor¹³ propuseram a investigação da eficácia do uso precoce de dexametasona em pacientes com choque séptico a fim de evitar sua progressão. A terapêutica foi instituída em 29 pacientes com diagnóstico de choque séptico admitidos na UTI do Hospital das Clínicas de São Paulo, aleatorizados em dois grupos: Grupo D (dexametasona 2 mg/kg em intervalos de 36 horas) e Grupo P (solução fisiológica a 0,9% com intervalo de 36 horas) foram acompanhados com uma avaliação periódica a cada 7 dias. Os resultados mostraram que a taxa de mortalidade do Grupo D neste período foi de 21% e o Grupo P de 67% (RR = 0,31; 95% IC 0,11-0,88). Com o período de 28 dias a taxa de mortalidade para o Grupo D foi de 50% e o para o Grupo P de 80% (RR = 0,63; 95% IC 0,31-1,29). Nos achados finais o estudo comprovou que o tratamento precoce com a dexametasona reduziu a mortalidade em sete dias, com tendência a diminuir com 28 dias.

Em 2008, o estudo CORTICUS, duplamente encoberto e multicêntrico aleatorizou 499 pacientes, sendo controle-placebo. Destes, 251 pacientes receberam 50 mg de hidrocortisona, por via venosa a cada 6 horas durante cinco dias. Os resultados demonstraram que as taxas de mortalidade não tiveram diferença significativa entre os grupos, sendo 86 mortes para o grupo de pacientes que recebeu hidrocortisona (34,3%; 95% IC, 28,3-40,2) e 78 mortes para o grupo que recebeu placebo (31,5%; 95% IC, 25,6-37,3; p = 0,51). Outro parâmetro analisado foi o tempo de reversão do choque, que desta vez, demonstrou um resultado consideravelmente menor para aqueles que receberam a corticoterapia, 3,3 dias (95% IC, 2,9-3,9) versus 5,8 dias (95% IC, 5,2-6,9) do grupo placebo¹¹. Os achados evidenciaram que estes pacientes reverteram o choque séptico mais rapidamente. Contudo, apresentaram maior risco na aquisição de nova infecção, assim como na probabilidade de desenvolverem novos episódios de choque séptico ou sepse grave. Com a administração precoce do corticoide estes pacientes tiveram uma otimização na duração efetiva dos vasopressores. Apesar deste aumento de eficácia, a hidrocortisona não modificou a sobrevida nem reverteu o choque séptico nestes pacientes¹².

A fim de avaliar a influência da dose e duração dos corticoides em adultos com sepse e sepse grave, Annane e col. realizaram uma revisão sistemática. Tendo concluído que para os casos de o paciente estar em uso de altas doses de fármaco vasoativo (noradrenalina > 0,30 μ g/kg/min), deve-se iniciar hidrocortisona (200 a 300 mg/d) e mantê-la por 7 dias. Caso necessário, pode-se optar por realizar um

teste de estimulação com ACTH. Considerar suspensão do corticoide naqueles pacientes que elevam o cortisol acima de 9 µg/dL e diminuir a dose de corticoide assim que o choque séptico seja revertido, pode ser necessário a diminuição de forma escalonada e a adição de fludrocortisona (50 µg/dL) por dia naqueles cuja produção foi suprimida pela reposição endógena⁴.

Há controvérsias a respeito da dose da hidrocortisona nas situações de choque séptico. O uso de altas doses de corticoides, visando aumentar a atividade antiinflamatória, não apresentou qualquer melhoria na sobrevida dos pacientes¹⁴. Em sete estudos analisados, a mortalidade em 28 dias foi de 179 de 539 (33,2%) para os que usaram corticoterapia em altas doses *versus* 159 de 504 (31,5%) do controle (RR, 0,94; 95% IC. 0,69-1,30)⁴. Contudo, resultado dife-

rente foi observado naqueles com tratamento superior a 5 dias e com doses baixas de hidrocortisona ou equivalente, sendo justificados pela reversão da resposta inflamatória, neste caso 12 estudos foram analisados onde se constatou que a mortalidade em 28 dias foi de 236 de 629 (37,5%) para os que usaram corticoterapia *versus* 264 de 599 (44,1%) do controle (RR, 0,84; 95% IC 0,72-0,97 p = 2)^{4,15}. No que diz respeito à composição da terapêutica, a combinação da hidrocortisona com a fludrocortisona, estudada em 300 pacientes aleatorizados com placebo, observou-se benefícios na mortalidade ao final de 28 dias sendo 91 mortes (61%) para o grupo placebo *versus* 82 mortes (55%) para o grupo que recebeu corticoides (RR: 0,71 95% IC, 0,53-0,97; p = .03). Segundo a pesquisa para cada 8 pessoas tratadas com esta corticoterapia uma vida foi salva (NNT:

Tabela 1- Características dos estudos analisados

Fonte/Parâmetros Analisado	Nº de Estudos	Nº de Pacientes	Resultados	Conclusão
Annane e col. ⁹ 2002/Mortalidade em 28 dias com terapêutica combinada	1	300	Grupo corticoide: 82 mortes (55%) Grupo placebo: 91 mortes (61%)	Favorável à corticoterapia
Cicarelli, Vieira e Benseñor ¹³ 2008/Mortalidade 7 <i>versus</i> 28 dias	1	29	7 dias: Grupo corticoide: mortalidade de 21% Grupo placebo: mortalidade de 67% 28 dias: Grupo corticoide: mortalidade de 50% Grupo placebo: mortalidade de 80%	Favorável à corticoterapia
Sprung e col. ¹¹ 2008/Mortalidade 5 dias	1	499	5 dias: Grupo corticoide: 86 mortes (34,3%) Grupo placebo: 78 mortes (31,5%)	Indiferente à corticoterapia
Sprung e col. ¹¹ 2008/Tempo de reversão do choque	1	499	Grupo corticoide: tempo médio de reversão 3,3 dias Grupo placebo: tempo médio de reversão: 5,8 dias	Favorável à corticoterapia
Annane e col. ⁴ 2009/análise quantitativa da dose em 28 dias (alta dose)	7	1043	28 dias: Grupo corticoide: 179 mortes (33,2%) Grupo placebo: 159 mortes (31,5%)	Indiferente à corticoterapia
Annane e col. ⁴ 2009/análise quantitativa da dose em 28 dias (baixa dose)	12	1228	28 dias: Grupo corticoide: 236 mortes (37,5%) Grupo placebo: 264 mortes (44,15)	Favorável à corticoterapia
Annane e col. ⁴ 2009/efeitos colaterais (hemorragia gastrointestinal)	15	1594	Grupo corticoide: 7,9% apresentaram sangramento Grupo placebo: 7,3% apresentaram sangramento	Favorável à corticoterapia
Annane e col. ⁴ 2009/efeitos colaterais (superinfecções)	15	1917	Grupo corticoide: 18,7% apresentaram superinfecções Grupo placebo: 18,2% apresentaram superinfecções	Favorável à corticoterapia
Annane e col. ⁴ 2009/efeitos colaterais (fraqueza neuromuscular)	15	811	Grupo corticoide: 1% apresentou fraqueza muscular Grupo placebo: 1,7% apresentaram fraqueza muscular	Favorável à corticoterapia
Annane e col. ⁴ 2009/efeitos colaterais (hiperglicemia)	15	1434	Grupo corticoide: 51,7% apresentaram hiperglicemia Grupo placebo: 45,6% apresentaram hiperglicemia	Favorável à corticoterapia
Annane e col. ⁴ 2009/efeitos colaterais (hipernatremia)	15	805	Grupo corticoide: 31,4% apresentaram hipernatremia Grupo placebo: 19,2% apresentaram hipernatremia	Favorável à corticoterapia
Loisa e col. ¹⁶ 2007/forma de administração para controle da hiperglicemia	1	48	Grupo corticoide <i>bolus</i> : 15,7 ± 8,5 episódios de hiperglicemia Grupo corticoide infusão contínua: 10,5 ± 8,6 episódios de hiperglicemia	Favorável à corticoterapia em infusão contínua

1/8)⁹. Todavia, novos estudos estão em andamento para confirmar esta questão. Esta terapêutica não é isenta de efeitos colaterais, entretanto, essa análise não demonstrou risco aumentado de sangramento gastroduodenal, superinfecções, fraqueza neuromuscular adquirida, hiperglicemia e hipernatremia (sangramento gastrointestinal 65 de 827(7,9%) entre os que usaram corticoterapia versus 56 de 767 (7,3%) do controle (RR, 1,12;95% IC 0,8-1,53; p = 50); Superinfecções em 184 de 983 (18,7%) versus 170 de 934 (18,2%) (RR, 1,01; 95% IC 0,82-1,25; p = .92); fraqueza neuromuscular 4 de 407 (1%) versus 7 de 404 (1,7%) (RR, 0,63; 95% CI,0,12-3,35; p = .58); hiperglicemia em 385 de 745 (51,7%) versus 314 de 689 (45,6%) (RR,1,16; 95% IC 1,07-1,25; p = 0,001); hipernatremia em 127 de 404 (31,4%) versus 77 de 401 (19,2%) (RR, 1,61; 95% IC 1,26-2,06; p = 0,001)⁴.

A hiperglicemia pode ser considerada um efeito colateral da corticoterapia no tratamento de pacientes com sepse. Visando uma melhora para esse quadro, no ano de 2007, Loisa e col.¹⁶ realizaram estudo comparativo em relação à forma de administração da hidrocortisona. Ao avaliar o uso do corticoide em 48 pacientes (n = 48) com infusão contínua ou *bolus*, observou-se que o número de episódios de hiperglicemia foi significativamente maior nos pacientes que receberam terapia de *bolus* (n = 48 pacientes, *bolus*: 15,7 ± 8,5, infusão contínua: 10,5 ± 8,6 episódios por paciente, p = 0,039).

O uso de corticoides em crianças ainda não está bem estabelecido, uma vez que os estudos nesta população apresentam baixa qualidade metodológica¹⁷.

A fim de orientar a conduta frente a sepse grave e o choque séptico foi criado em 2004, e atualizado em 2008, o *Surviving Sepsis Campaign*. Esta iniciativa internacional objetiva aumentar a conscientização e melhorar o desfecho nestas condições clínicas. Recomenda-se iniciar com hidrocortisona (200 a 300 mg/dia), em infusão contínua ou em doses fracionadas em 4 vezes ao dia, naqueles pacientes em uso de doses altas de vasopressores, a despeito da reposição volêmica; e doses superiores não estão indicadas¹⁸. A tabela 2 descreve as indicações da corticoterapia proposta pela *Surviving Sepsis Campaign*¹⁸. Assim, este guia terapêutico auxilia na escolha da melhor estratégia diante destas situações na prática clínica diária.

Tabela 2 - Indicações da corticoterapia pela *Surviving Sepsis Campaign*

- Hidrocortisona por via venosa (200 a 300 mg), por 7 dias, divididos de 3 a 4 doses ao dia .
- Considerar hidrocortisona por via venosa para adultos com choque séptico quando a hipotensão não estiver responsiva à administração de fluido e vasopressor.
- Teste de estimulação com ACTH NÃO é recomendado para identificar qual paciente com choque séptico deve receber hidrocortisona.
- Preferir hidrocortisona à dexametasona.
- Inclusão de fludrocortisona (50 µg), por via oral uma vez ao dia, como alternativa para a indisponibilidade de hidrocortisona no caso do esteroide utilizado não estar realizando uma ação mineralocorticoide efetiva. Fludrocortisona é opcional se a hidrocortisona é usada.
- A retirada da corticoterapia pode ser feita quando vasopressores não são mais necessários
- A dose de hidrocortisona deve ser inferior à 300mg/dia.
- NÃO fazer uso da corticoterapia em sepse na ausência de choque a menos que seja um paciente endocrinológico ou que o histórico de corticoide permita.

*Adaptado de Dellinger e col.¹⁸

CONCLUSÃO

Apesar dos estudos que não mostraram redução na mortalidade naqueles com sepse grave ou choque séptico com o uso de corticoide, o *Surviving Sepsis Campaign* recomenda a administração de hidrocortisona em baixas doses (200 a 300 mg/d), divididas em 3 a 4 vezes ao dia ou em infusão contínua, por um período de até 7 dias.

REFERÊNCIAS

1. Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, et al. Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. Rev Bras Ter Intensiva, 2008;20(1):128-34.
2. Vendrame LS, Ribas RW. Abordagem do choque. In: Falcão LFR, Guimarães HP, Amaral JLG, (editores). Medicina Intensiva para a graduação. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 143-58.
3. Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. Curr Opin Crit Care 2005;11(5):449-53.
4. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. JAMA 2009;301(22):2362-75.
5. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, et al. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. Crit Care 2009;13(5):R167.
6. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). Crit Care 2004;8(4):R251-60.
7. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. Rev Bras Ter Intensiva 2006;18(1):9-17.
8. Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. J Pediatr 2008;84(3):192-202.
9. Annane D, Sebille V, Charpentier C, 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.
10. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998;26(4):645-50.
11. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358(2):111-24.
12. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2009;49(1):93-101.
13. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. Sao Paulo Med J 2007;125(4):237-41.
14. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and metaanalysis of the literature. Crit Care Med 1995;23(8):1430-9.
15. Annane D, Cavillon JM. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? Shock 2003;20(3):197-207.
16. Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, et al. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. Crit Care 2007;11(1):R21.
17. Slusher T, Gbadero D, Howard C, et al. Randomized placebo-controlled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. Pediatr Infect Dis J 1996;15(7):579-83.
18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36(1):296-327.