

Os Efeitos e a Eficácia do Azul de Metileno na Seps e no Choque Séptico: Uma Revisão Integrativa da Literatura

*Lucas Gomes de Freitas Lima¹, Luciana Modesto de Brito²,
Kassandra Lins Braga³, Macerlane de Lira Silva⁴*

Resumo: Define-se seps e como uma “disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção”. Sob essa perspectiva, o choque séptico é conceituado como “um subconjunto da seps e, em que anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas estão associadas com maior risco de mortalidade”. A seps e afeta entre 27 e 30 milhões de pessoas todo ano, das quais 7 a 9 morrem em sua decorrência. No Brasil, estima-se que a incidência seja de, aproximadamente, 600 mil casos por ano. Novas alternativas têm sido buscadas para melhorar o tratamento destas entidades, visando o resultado de maior sobrevida. Uma destas alternativas é o azul de metileno, droga que age na fisiopatologia da seps e do choque séptico. Trata-se de uma revisão integrativa, em que a questão norteadora é: quais os efeitos e a eficácia do azul de metileno na seps e no choque séptico? A pesquisa foi realizada durante o segundo semestre de 2019, por meio das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Cochrane Library (Biblioteca Cochrane; e através da busca avançada e o uso do conectivo “AND”, utilizando-se os “Descritores em Ciências da Saúde”: “seps e” e “azul de metileno” e seus respectivos correspondentes “MeSH”: “sepsis” e “methylene blue”. Apenas ensaios clínicos com grupo controle foram selecionados. meio da pesquisa científica citada, foi possível selecionar três estudos clínicos intervencionistas controlados. É digno de nota que seis ensaios clínicos da base de dados “Cochrane” estavam com status correspondente a “resultados não postados” até a data final de coleta de artigos desta revisão. A seps e promove diversas disfunções na resposta imune orgânica, destacando-se, para o escopo desta revisão, a menor responsividade a vasoconstritores induzida pelo óxido nítrico e, desse modo, mantendo a hipotensão. Nesse contexto surge o mecanismo de ação do azul de metileno (AM), visto que este fármaco tem a capacidade de restaurar a resposta vascular ao choque séptico, revertendo a hipotensão, por meio da inibição da guanilato ciclase, e, dessa forma, bloqueando a via do óxido nítrico. Em relação à taxa de mortalidade, dois estudos não evidenciaram melhora com o uso do azul de metileno, enquanto um ensaio mostrou benefício, porém sem significância estatística. Observa-se que existem resultados controversos no que diz respeito à melhora da taxa de mortalidade na seps e no choque séptico quando se utiliza o fármaco azul de metileno. Assim, fazem-se necessários novos ensaios clínicos controlados para atestar o real benefício dessa droga na prática clínica, visto que os estudos da literatura atual ainda são escassos, além de terem pequeno número de participantes. Nesse contexto, é importante ressaltar que tal crítica está sendo solucionada, visto que existem estudos em andamento (datando de 2019 e 2020, da base de dados “Cochrane”, por exemplo), os quais foram excluídos desta revisão por ainda apresentarem “resultados não postados”. Tal fato demonstra, inclusive, a retomada do interesse de pesquisa e eventual uso do azul de metileno na seps e no choque séptico.

Palavras-Chave: Seps e. Choque séptico. Azul de metileno.

¹ Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria (FSM), Cajazeiras – PB, Brasil;

² Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE e em Administração pelo Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ. Especialização em Preceptoria em residência médica no SUS pelo Hospital Sírio-Libanês. Especialização em Medicina Intensiva pela Faculdade Redentor; Mestranda em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande - UFCG. Docente na Faculdade Santa Maria (FSM), Cajazeiras – PB, Brasil;

³ Professora do curso de Medicina da Faculdade Santa Maria (FSM), Membro da Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso deste artigo. kassandrains@gmail.com

⁴ Professor do curso de Medicina da Faculdade Santa Maria (FSM), Membro da Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso deste artigo. macerlane@hotmail.com.

The Effectiveness of Methylene Blue on Sepsis and Septic Shock: An Integrative Literature Review

Abstract: Sepsis is defined as "life-threatening organic dysfunction secondary to the host's unregulated response to infection." Under this perspective, septic shock is conceptualized as "a subset of sepsis, in which profound circulatory, cellular, and metabolic abnormalities are associated with a higher risk of mortality than sepsis alone." Sepsis affects 27-30 million people every year, of which 7 to 9 die as a result. In Brazil, it is estimated that the incidence is approximately 600 thousand cases per year. New alternatives have been researched to improve the treatment of sepsis and septic shock, aiming the result of better survival. One of these alternatives is the methylene blue, a drug that acts at the pathophysiology of sepsis and septic shock. This is an integrative review, in which the guiding question is: what are the effects and efficacy of methylene blue on sepsis and septic shock? The research took place during the second half of 2019, through the following databases: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed and Cochrane Library; by means of advanced search and the use of the connective "AND", and the "Descritores em Ciências da Saúde": "sepse" and "azul de metileno" and their respective "MeSH" correspondents: "sepsis" and "methylene blue". Only clinical trials using control group were selected. Through this scientific research it was possible to select three different controlled clinical trials. It's worth to say that six controlled clinical trials from the "Cochrane" database were with the "No Results Posted" status by the end of the articles collection part of this research. Sepsis promotes several dysfunctions in the organic immune response, highlighting, for the scope of this review, the lower response to vasoconstrictors induced by nitric oxide and, thus, maintaining hypotension. In this context, the mechanism of action of methylene blue (MB) arises, since this drug to restore the vascular response to septic shock, reversing hypotension, by inhibiting guanylate cyclase, and thereby blocking the nitric oxide via. Regarding the mortality rate, two studies showed no improvement with the use of methylene blue, while one trial showed benefit, but without statistical significance. It is observed that there are controversial results regarding the improving of mortality rates in sepsis and septic shock when using the methylene blue. Thus, it is necessary that new controlled clinical trials must be executed to attest the real benefit of this drug in clinical practice, since studies in the current literature are still scarce, in addition to having a small number of participants. In this context, it is important to highlight that this criticism is being solved, since there are studies in progress (dating from 2019 and 2020, from the "Cochrane" database, for example), which were excluded from this review because they still present "No Results Posted". This fact also demonstrates the resumption of research interest and the possible use of methylene blue in sepsis and septic shock.

Keywords: Sepsis. Septic shock. Methylene blue.

Introdução

A tradução original da palavra sepse, por si só, evidencia a gravidade desta doença. O termo, derivado do grego *sêpsis*, tem o significado de putrefação (ILAS, 2015).

De acordo com o Instituto Latino-Americano de Sepse (2015), o conceito dessa doença evoluiu ao longo do tempo, juntamente com a progressão dos conhecimentos acerca da sua epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Atualmente, define-se sepse como uma "disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção".

Sob essa perspectiva, o choque séptico é conceituado como “um subconjunto da sepse, em que anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas estão associadas com maior risco de mortalidade” (SINGER et al., 2016).

De acordo com a *Global Sepsis Alliance* (2018), instituição que tem participação de mais de 90 organizações relacionadas à sepse ao redor do mundo, a sepse afeta de 27 a 30 milhões de pessoas todo ano, das quais 7 a 9 milhões morrem em sua decorrência. E, a depender do país, a mortalidade varia entre 15% e acima de 50%.

No Brasil, estima-se que a incidência seja de, aproximadamente, 600 mil casos por ano. Em 2010, a sepse foi a causa de óbito em 16,5% dos atestados emitidos naquele ano, representando mais de 250 mil mortes (Conselho Federal de Medicina, 2014).

O ILAS possui um banco de dados que conta com a contribuição de instituições de saúde do Brasil. Estas, públicas e privadas, participam do programa do ILAS de melhoria de qualidade no que concerne ao diagnóstico e tratamento precoces da doença, o qual tem por objetivo o combate à sepse. Em 2017, um total de 57 centros brasileiros tiveram seus dados representados no banco de dados do ILAS. Nesse ano, registraram-se 11.941 pacientes com sepse e choque séptico. Destes, 3.531 foram oriundos de hospitais públicos, com taxa de letalidade de 36,2% na sepse e, 60,6%, no choque séptico. Em instituições privadas, 8.410 pacientes foram registrados, obtendo-se, destes, taxas de letalidade de 15,3% no que se refere à sepse e, 49,5%, ao choque séptico (ILAS, 2017).

Nesse sentido, evidencia-se a necessidade de alternativas que tenham como objetivo a redução da mortalidade da doença em questão. Para tanto, estudos advogam a utilização do azul de metileno (AM) na sepse ou, até mesmo, no choque séptico.

Segundo Juffermans e colaboradores (2010), dentre os mecanismos de resposta imune desregulada do organismo à sepse, destaca-se a vasodilatação produzida pelo aumento do óxido nítrico (ON) devido à indução das enzimas óxido nítrico sintases. Além disso, o ON reduz a contratilidade de células musculares lisas, tanto cardíacas quanto vasculares, por meio da estimulação da guanilato ciclase solúvel, que produz o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc).

O azul de metileno é um inibidor da guanilato ciclase solúvel (PACIULLO, 2010). Portanto, essa ação produz as inibições do ON e do GMPc e, em menor nível, das enzimas óxido nítrico sintases e, por isso, da produção de óxido nítrico (JUFFERMANS et al., 2010).

Diante do explanado, a justificativa do trabalho encontra-se na importância da sepse e do seu desfecho no contexto hospitalar, haja vista a mortalidade apresentada, tanto em nosso

país quanto no mundo. Portanto, em razão da elevada morbimortalidade, principalmente quando decorrente do choque séptico, a busca por uma nova alternativa, como a utilização do azul de metileno, torna-se relevante. Para tanto, faz-se necessária essa revisão integrativa tomando como base o questionamento: quais os efeitos e a eficácia do azul de metileno na sepse e no choque séptico?

Metodologia

A revisão integrativa, objetivando a melhoria da prática clínica, decorre da análise de pesquisas relevantes, o que possibilita o resumo da literatura disponível acerca de um tema específico. Assim, os critérios e métodos aplicados nos estudos selecionados são avaliados criticamente para verificar se são válidos metodologicamente, ou seja, se estão em consonância com o objetivo da revisão. Os dados obtidos são analisados, interpretados, sintetizados e utilizados para formular as conclusões suscitadas pelos estudos escolhidos. Por sua vez, a revisão integrativa tem a característica, também, de demonstrar falhas do conhecimento que necessitem de novas pesquisas a fim de saná-las. Para tanto, deve-se seguir as seis etapas da revisão integrativa. São elas: identificação da questão de pesquisa para construção da revisão integrativa; determinação de critérios nítidos para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; coleta das informações a serem utilizadas a partir dos estudos selecionados; avaliação dos estudos; interpretação dos resultados; apresentação da revisão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Dessa forma, o presente estudo trata-se de uma revisão integrativa. A questão norteadora é: quais os efeitos e a eficácia do azul de metileno na sepse e no choque séptico?

Os critérios de inclusão foram: disponibilidade do artigo nas línguas inglesa ou portuguesa; o tipo de artigo ser ensaio clínico realizado com humanos; ter como foco principal a relação das doenças sepse e/ou choque séptico com o medicamento azul de metileno; utilizar grupo controle em comparação ao grupo que utilizou a droga. Foram excluídos os estudos que não se adequaram aos critérios de inclusão, como meta-análise e ensaio clínico sem grupo controle.

Desse modo, a pesquisa ocorreu durante o segundo semestre de 2019 por meio das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *PubMed* e *Cochrane Library* (Biblioteca Cochrane). Utilizou-se a opção “busca avançada” na BVS, por meio do operador booleano “AND”, utilizando-se os “Descritores em Ciências da Saúde”: “sepse” e “azul de

metileno”. No *PubMed*, com a opção de pesquisa avançada e com o conectivo “AND”, foram pesquisados os termos MeSH (*Medical Subject Headings*): “sepsis” e “methylene blue”. Estes foram igualmente buscados na pesquisa avançada da *Cochrane Library*, com o “AND”, em virtude dessa base de dados utilizar os termos MeSH, assim como o PubMed.

As informações extraídas dos estudos selecionados foram organizadas de acordo com: base de dados, autores, idioma, ano de publicação e título. Em seguida, realizou-se a avaliação dos estudos por meio da análise crítica a fim de elaborar explicações para os resultados encontrados nas pesquisas selecionadas. A interpretação dos resultados foi feita a partir da avaliação crítica, obtida na etapa anterior. Assim, foi possível identificar conclusões e as implicações resultantes. A apresentação da revisão demonstra, portanto, os principais aspectos dos estudos selecionados, que incluirão as evidências desenvolvidas, além das consequências destas na prática clínica.

Visto que o estudo é uma revisão integrativa da literatura, não é necessária análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), bem como a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Ao término da pesquisa, utilizando os descritores citados (DeCS ou MeSH de acordo com a base de dados), obteve-se 202 artigos. É importante destacar que 7 ensaios clínicos (exclusivamente da base de dados “PubMed”) foram excluídos por não apresentarem grupo controle, isto é, são estudos em que os autores colheram parâmetros hemodinâmicos antes e após a infusão do azul de metileno, utilizando-se destas informações para atestar o efeito da droga em detrimento da comparação com um grupo controle. Logo, este é um ponto passível de crítica e melhora metodológica na literatura atual. Portanto, tais artigos foram excluídos da revisão.

Ademais, os critérios de inclusão e exclusão descritos no tópico anterior foram metodologicamente utilizados, como comprovado no parágrafo anterior, para selecionar um total de 3 ensaios clínicos controlados com placebo, os quais atenderam ao tema proposto. A tabela 1 seguinte organiza informações acerca dos estudos selecionados, bem como o fluxograma da figura 1 exemplifica o caminho percorrido para chegar ao número final de artigos adequados para compor a revisão integrativa.

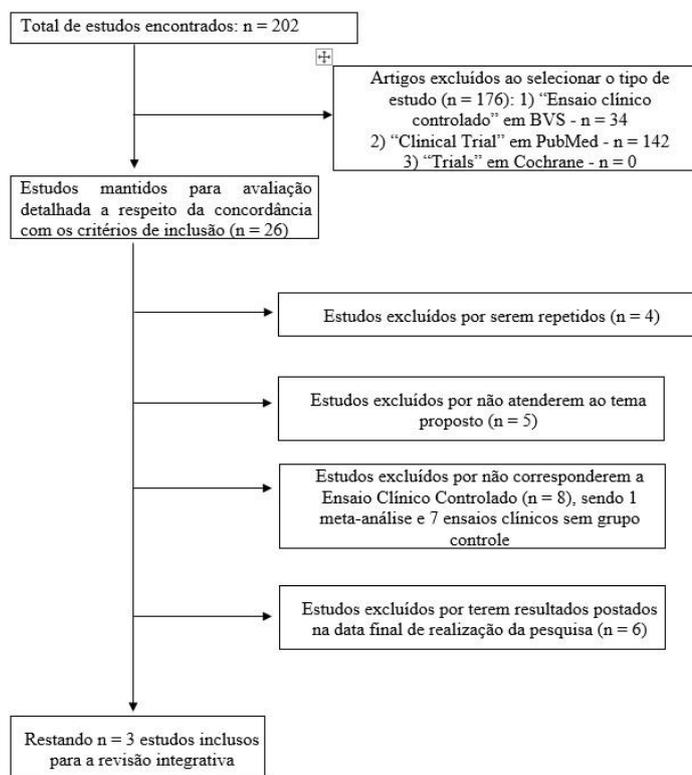
Tabela 1- Artigos selecionados para produção textual, conforme base de dados, autor, idioma, ano e título. Cajazeiras, PB, Brasil, 2020.

BASE DE DADOS	AUTOR	IDIOMA	ANO	TÍTULO
Cochrane	YUNE, H. et al.	Inglês	2016	Infusion of methylene blue in severe sepsis and septic shock: a randomized controlled trial.
PubMed	KIROV, M. Y. et al.	Inglês	2001	Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study.
BVS	MEMIS, D. et al.	Inglês	2002	The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis.

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

É digno de nota que 6 ensaios clínicos da base de dados “Cochrane” estavam com status correspondente a “resultados não postados” até a data final de coleta de artigos da presente pesquisa.

Figura 1. O fluxograma abaixo apresenta a seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Cajazeiras, PB, Brasil, 2020.



Fonte: Dados da Pesquisa

Discussão

A sepse promove diversas disfunções na resposta imune orgânica, destacando-se, para o escopo desta revisão, a disfunção endotelial induzida por inflamação, que está associada a uma ação exagerada da enzima óxido nítrico sintetase, que por sua vez produz óxido nítrico (ON) em excesso. Esta substância induz o relaxamento muscular de células endoteliais, tornando-as menos responsivas a vasoconstritores e, desse modo, mantendo a hipotensão (CARABALLO; JAIMES, 2019).

Dessa forma, compreende-se que a vasoplegia na sepse é uma das principais explicações fisiopatológicas para a manutenção da hipotensão refratária a volume, caracterizando o choque séptico.

Nesse contexto surge o mecanismo de ação do azul de metileno (AM), pois este fármaco tem a capacidade de restaurar a resposta vascular ao choque séptico, revertendo a hipotensão, por meio da inibição da guanilato ciclase, e, dessa forma, bloqueando a via do óxido nítrico (ANDRESEN et al., 1998).

Ademais, a resposta inflamatória desregulada da sepse caracteriza-se por aumento da liberação de citocinas inflamatórias pelas células de Kupffer hepáticas, como IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (CARABALLO; JAIMES, 2019). Visto que outro efeito teórico do AM é o da redução dos níveis de TNF- α (GALILI et al., 1997), mais um mecanismo da ação do fármaco evidencia-se.

Na prática clínica, a terapia com AM é limitada ao tratamento de resgate, apesar das ações hemodinâmicas em consonância com o tratamento guiado por metas (JUFFERMANS et al., 2010).

O estudo multicêntrico, randomizado, mono-cego, com grupo controle, de Yune e colaboradores (2016) selecionou 52 pacientes com sepse grave e choque séptico, dividindo-os em um grupo que recebeu a droga AM (n = 27), endovenosa, na dose de 2 mg/kg em bolus seguido de 3 mg/kg em infusão contínua por 6h, e um controle (n = 25), que recebeu solução salina com mesmo volume. O resultado primário buscado foi mortalidade no dia 28 de seguimento. Não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade dos grupos (51,9% vs. 40%). O grupo que recebeu o AM teve uma taxa de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) mais alta (38,5% vs. 16%), bem como maior de tempo de permanência em UTI (20,7 dias vs. 15,8 dias), enquanto a dose total de vasopressores usada foi menor quando comparada com o grupo controle. Níveis de ON e citocinas foram semelhantes entre os grupos. Metahemoglobina não foi detectada no grupo AM.

Portanto, no ensaio clínico controlado de Yune e colaboradores (2016), o azul de metileno não mostrou a capacidade de melhorar taxa de mortalidade, bem como não evidenciou atenuar a resposta inflamatória presente na sepse e no choque séptico. Logo, é possível atestar que, neste estudo recente, apesar de inibir a via do óxido nítrico – mecanismo fisiopatológico de grande importância na sepse e no choque séptico – o AM não obteve melhora clínica significativa em relação ao grupo que não recebeu a droga, isto é, o placebo. Uma vantagem seria a de reduzir o uso de vasopressores. No que diz respeito a efeitos colaterais, a droga foi considerada segura, visto que estes foram mínimos mesmo quando realizada a infusão em dose máxima.

Memis e colaboradores (2002) realizaram estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em 30 pacientes com sepse. Sepse foi diagnosticada pela presença de 2 critérios da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) mais 1 dos seguintes: hipoxemia – PaCO₂/FiO₂ <250; oligúria – diurese <0.5 ml/kg por 2h; acidose láctica – lactato >2 mmol/L; trombocitopenia – plaquetas <100x10⁹/L; mudança recente no estado mental, desde que paciente sem sedação. Um grupo de 15 pacientes recebeu o medicamento AM 0.5 mg/kg/h (grupo AM) intravenoso em infusão contínua durante 6h, por acesso venoso central, diluído em 100 ml de salina isotônica, enquanto em outros 15 pacientes foi administrado volume similar de solução salina isotônica (grupo controle), também intravenoso por 6 horas. Na admissão, 17 pacientes apresentavam choque séptico (7 no grupo AM e 10 no grupo controle). No grupo AM, o foco de infecção foi pneumonia em 12 pacientes, enquanto em 3 foi peritonite; por sua vez, no grupo controle, o foco infeccioso foi pneumonia em 13, e peritonite em 2. O escore “Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II” (APACHE II) de base foi 13.3 ±5.3 e 14.4 ±5.2 no grupo AM e no grupo controle, respectivamente. O escore “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA) inicial foi 6.2 ±3.3 e 7.06 ±5.17 no grupo AM e no grupo controle, respectivamente.

As concentrações plasmáticas de TNF- α , interleucina-1, receptor de interleucina-2, interleucina-6, interleucina-8 foram medidas por imunoenaios sensíveis em 15 minutos antes, no momento da infusão, 24 e 48 horas após. Ademais, foram avaliados parâmetros bioquímicos, além dos seguintes hemodinâmicos: pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), gases sanguíneos e níveis de metahemoglobina.

Ao comparar os resultados dos grupos, constatou-se que parâmetros como pH, PaO₂, PaCO₂, razão PaO₂/FiO₂, SatO₂ e frequência cardíaca não tiveram mudanças estatisticamente significativas entre os grupos (p > 0.05). A permanência em UTI dos sobreviventes não foi

significativamente diferente entre os grupos ($p > 0.05$). Não houve diferença nas taxas de mortalidade (26,6% para ambos os grupos), bem como nos níveis sanguíneos das citocinas inflamatórias. Após a total infusão do AM, a PAM aumentou significativamente em relação aos valores basais do próprio grupo AM ($p < 0.001$), bem como quando comparado aos níveis do grupo controle ($p < 0.05$), apesar de não mudar a taxa de mortalidade.

O único efeito colateral encontrado foi a coloração azulada da urina. Ao final da administração, os níveis de metahemoglobina, como esperado devido à observação em outro estudo (KIROV et al., 2001), elevaram-se em relação aos valores basais e aos do grupo controle, mas reduziram-se à concentração basal na medida de 24h. A metahemoglobinemia relatada não foi acompanhada de sintomas.

Portanto, apesar de aumentar a pressão arterial média, o azul de metileno não teve o mesmo benefício no que diz respeito aos níveis de citocinas e ao resultado da sepse (MEMIS et al., 2002).

Dessa forma, depreende-se que o AM funciona como um vasopressor sem interferir em parâmetros respiratórios no paciente com sepse, apesar de não influenciar a taxa de mortalidade. Logo, o AM pode ser utilizado como um vasopressor seguro na sepse, como corroborado no ensaio clínico controlado de Memis e colaboradores (2002).

O ensaio clínico controlado, randomizado, prospectivo de Kirov e colaboradores (2001) utilizou 20 pacientes diagnosticados com sepse grave e choque séptico. Sepse grave foi diagnosticada pela presença de 2 critérios da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) associado a pelo menos 1 dos seguintes: hipoxemia – $\text{PaCO}_2/\text{FiO}_2 < 250$; oligúria – diurese $< 0.5 \text{ ml/kg}$ por 2h; acidose láctica – lactato $> 2 \text{ mmol/L}$; trombocitopenia – plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$; mudança recente no estado mental, desde que paciente sem sedação. Choque séptico foi diagnosticado como sepse grave associada a: PAM $< 70 \text{ mmHg}$, por pelo menos 30 minutos, apesar de ressuscitação volêmica; ou necessidade de vasopressores para manter a PAM entre 70-90 mmHg, por pelo menos 30 minutos. Em um grupo de 10 pacientes, chamado grupo AM, a droga foi administrada por cateter venoso central, inicialmente 2 mg/kg por 15 minutos (diluída em 5-10 ml de salina isotônica), e após 2 horas com doses crescentes de 0.25 mg/kg/h, 0.5 mg/kg/h, 1 mg/kg/h e 2 mg/kg/h, todos mantidos por 1 hora. Para o chamado grupo controle administrou-se volume de solução salina isotônica, em quantidade correspondente à de AM. Ambos receberam, também, o tratamento convencional. O escore SOFA foi 10.1 ± 2.1 e 10.5 ± 3.7 no grupo AM e no controle, respectivamente.

A terapia vasopressora foi descontinuada conforme melhora da PAM acima de 90 mmHg (retirando-se em sequência: noraepinefrina, epinefrina e dopamina). Em caso de diurese <0.5 ml/kg/h, dopamina em baixas doses foi a droga de escolha. Parâmetros clínicos, hemodinâmicos, respiratórios e bioquímicos foram avaliados.

Dessa forma, ao comparar os resultados obtidos, observou-se que o tratamento adjuvante com AM melhorou a função cardiovascular, visto que parâmetros hemodinâmicos (como volume sistólico e índice cardíaco) refletiram a melhora da função cardíaca ($p = 0.04$), enquanto no grupo controle houve queda da função cardíaca ($p < 0.05$) (KIROV et al., 2001). O mecanismo fisiopatológico para tal achado provavelmente advém da inibição do óxido nítrico, que, em excesso, contribui para o choque cardiogênico, além de outros tipos de choque, como o já citado e escopo desta revisão: séptico (KASPER et al., 2017).

A PAM no grupo AM foi melhor tanto na comparação com o grupo controle, em todos os momentos, quanto com os valores basais do próprio grupo ($p = 0.18$ e $p = 0.17$, respectivamente). Além disso, a utilização do medicamento reduziu a necessidade de drogas vasopressoras em 87%, 81% e 40% (noradrenalina, adrenalina e dopamina, respectivamente, com $p < 0.05$). Em relação à resposta inflamatória, o AM reduziu a temperatura corporal na aferição de 24h após a infusão ($p = 0.02$), bem como os níveis plasmáticos de óxido nítrico ($p = 0.036$), nitratos e nitritos, e tendeu a reduzir as concentrações de TNF- α ($p = 0.08$). Parâmetros respiratórios não sofreram alterações significativas.

A maior sensibilidade do sistema cardiovascular às catecolaminas, promovida pela inibição do óxido nítrico e da GMPc, explica fisiopatologicamente os efeitos encontrados. Assim como a redução dos níveis de TNF- α e sua posterior cascata de inflamação pode ser admitida como efeito do AM na fisiopatologia da sepse.

Características clínicas não diferiram entre os grupos. Laboratorialmente, os valores de leucócitos, bilirrubina e alanina aminotransferase aumentaram no grupo controle, enquanto diminuíram no grupo AM. Ureia e creatinina permaneceram estáveis. Metahemoglobina esteve aumentada nas aferições de 1, 2 e 6 horas após a infusão da droga ($p < 0.05$), porém, sem sintomas clínicos. A coloração azul transitória na urina (2 a 4 dias) e na pele (a maioria dos pacientes desenvolveu uma cor azul-cinza por 1 a 3 dias) é considerada um efeito da lenta excreção do AM nos tecidos, assim como um efeito colateral leve.

Houve, ainda, uma tendência do grupo AM em reduzir a contagem de plaquetas quando comparado com o seu valor basal (queda de 33%) e com o controle (26% de redução na medida

de 24h) ($p < 0.05$). Portanto, foi recomendado a dose <2 mg/kg/h para evitar problemas de coagulação, embora eventos hemorrágicos ou trombóticos não tenham sido constatados.

No que diz respeito à resolução do choque séptico: no grupo controle foi 30%, ou seja, a resolução do choque ocorreu em apenas 3 pacientes, enquanto a do grupo AM foi 70%, isto é, 7 curaram-se do choque séptico ($p = 0.07$). Logo, a resolução do choque séptico não foi estatisticamente significativa. Daqueles que sobreviveram ao choque no grupo AM, 2 faleceram (1 de arritmia e outro de insuficiência respiratória). Em relação à disfunção orgânica 24h após o início do estudo, houve um número maior de disfunções no grupo controle quando comparado ao valor inicial ($p = 0.01$).

Logo, a infusão contínua do AM, no choque séptico, combate a depressão miocárdica, própria da fisiopatologia da doença, reduz o suporte adrenérgico necessário (noraepinefrina, epinefrina e dopamina) e os níveis séricos de citocinas inflamatórias, e aumenta a PAM quando comparado com o tratamento convencional (KIROV et al., 2001).

Conclusão

O azul de metileno é uma droga que atua na fisiopatologia da sepse e, conseqüentemente, do choque séptico, tendo, dessa forma, plausibilidade biológica para seu uso. Portanto, através do trabalho apresentado, demonstrou-se que o azul de metileno possui ação vasopressora e cardioprotetora na sepse e, especialmente, no choque séptico, por meio da inibição da expressão exagerada de óxido nítrico. Outro mecanismo da substância é a ação anti-inflamatória, ao reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Não há modificação de parâmetros respiratórios com seu uso. Entretanto, tais conclusões necessitam de maior estudo científico, visto que existem resultados controversos entre os estudos apresentados.

Dessa forma, de acordo com esta revisão integrativa, observa-se que existem resultados controversos no que diz respeito à melhora da taxa de mortalidade na sepse e no choque séptico, bem como dos níveis séricos de citocinas, quando se utiliza o fármaco azul de metileno. Assim, fazem-se necessários novos ensaios clínicos controlados para atestar o real benefício dessa droga na prática clínica, visto que os estudos da literatura atual ainda são escassos, além de terem pequeno número de participantes.

É importante ressaltar, ainda, que os critérios utilizados para definir o diagnóstico de sepse atualmente (antigamente chamada de sepse grave) e choque séptico não estavam em restrita concordância com os recomendados atualmente, visto que os ensaios clínicos que fizeram parte desta revisão foram realizados antes ou no mesmo ano de publicação do consenso

“The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)”, que definiu os critérios diagnósticos destas duas entidades nosológicas, apesar do mesmo sofrer críticas por parte do Instituto Latino Americano de Sepse. A utilização dos critérios do consenso tem a vantagem de selecionar mais pacientes com sepse, visto que exista uma parcela de doentes que apresenta sepse sem preencher os critérios de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica.

Apesar de diferenças mínimas no que diz respeito a estes novos critérios de sepse e choque séptico, conclui-se que são necessários estudos mais recentes utilizando os atuais critérios para que se tenha maior fidedignidade em relação à verdadeira ação, benefício e malefício do AM na sepse e no choque séptico.

Em relação aos anos de publicação dos estudos selecionados, é necessário informar que não foi possível utilizar os estudos publicados nos últimos 5 anos, devido à escassez de estudos recentes publicados acerca do tema. Dessa forma, foi necessário abranger o período de pesquisa.

Nesse contexto, é importante observar que tal crítica está sendo solucionada, visto que existem estudos em andamento (datando de 2019 e 2020, da base de dados “Cochrane”, por exemplo), os quais foram excluídos desta revisão por ainda apresentarem “resultados não postados”. Tal fato demonstra, inclusive, a retomada do interesse de pesquisa e eventual uso do azul de metileno na sepse e no choque séptico. Supõe-se que este interesse seja fruto da necessidade de se utilizar os critérios sugeridos pelo consenso citado anteriormente, bem como da necessidade de novas alternativas ao tratamento da sepse e do choque séptico.

Referências

ANDRESEN, M. et al. Use of methylene blue in patients with refractory septic shock: impact on hemodynamics and gas exchange. **Journal of critical care**, v. 13, n. 4, p. 164-168, 1998.

CARABALLO, Cesar; JAIMES, Fabian. Focus: Death: Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 92, n. 4, p. 629, 2019.

CFM, CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Recomendação CFM Nº 6/2014**. Brasília, 2014. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/Recomendacoes/6_2014.pdf>. Acesso em: 19 de março de 2019.

GALILI, Y. et al. Methylene blue—a promising treatment modality in sepsis induced by bowel perforation. **European surgical research**, v. 29, n. 5, p. 390-395, 1997.

GSA, GLOBAL SEPSIS ALLIANCE. **Sepsis - a global health crisis**. 2018. Disponível em: <<https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis>>. Acesso em: 18 de março de 2019.

ILAS, INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. Sepsis: um problema de saúde pública. 1 ed. Brasília: CFM, 2015.

ILAS, INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Dados brasileiros**. 2018. Disponível em: <<https://ilas.org.br/dados-brasileiros.php>>. Acesso em: 19 de março de 2019.

JUFFERMANS, N. P. et al. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock. **Nitric Oxide**, v. 22, n. 4, p. 275-280, 2010.

KASPER, Dennis L. et al. **Manual de Medicina de Harrison**. McGraw Hill Brasil, 2017.

KIROV, M. Y. et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. **Critical care medicine**, v. 29, n. 10, p. 1860-1867, 2001.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem integrative literature. **Texto & Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, out/dez, 2008.

MEMIS, D. et al. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. **Anaesthesia and intensive care**, v. 30, n. 6, p. 755-762, 2002.

PACIULLO, C. A. et al. Methylene blue for the treatment of septic shock. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 30, n. 7, p. 702-715, 2010.

SINGER, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

WEINGARTNER, R. et al. Blockade of the action of nitric oxide in human septic shock increases systemic vascular resistance and has detrimental effects on pulmonary function after a short infusion of methylene blue. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 32, n. 12, p. 1505-1513, Dec. 1999.

YUNE, Hoyoung et al. 1453: Infusion Of Methylene Blue In Severe Sepsis And Septic Shock A Randomized Controlled Trial. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 12, p. 439, 2016.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

LIMA, Lucas Gomes de Freitas; BRITO, Luciana Modesto de; BRAGA, Kassandra Lins; SILVA, Macerlane de Lira. Os Efeitos e a Eficácia do Azul de Metileno na Sepsis e no Choque Séptico: Uma Revisão Integrativa da Literatura. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, Dezembro/2020, vol.14, n.53, p. 648-660. ISSN: 1981-1179.

Recebido: 25/11/2020;

Aceito: 30/11/2020.