



**AZUL DE METILENO NO CHOQUE SÉPTICO REFRACTÁRIO: REVISÃO
INTEGRATIVA DAS EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA HEMODINÂMICA E
IMPACTO CLÍNICO**

**METHYLENE BLUE IN REFRACTORY SEPTIC SHOCK: AN INTEGRATIVE
REVIEW OF THE EVIDENCE ON HEMODYNAMIC EFFICACY AND CLINICAL
IMPACT**

**AZUL DE METILENO EN EL SHOCK SÉPTICO REFRACTARIO: UNA
REVISIÓN INTEGRADORA DE LA EVIDENCIA SOBRE LA EFICACIA
HEMODINÁMICA Y EL IMPACTO CLÍNICO**

 <https://doi.org/10.56238/levv17n58-020>

Data de submissão: 09/02/2026

Data de publicação: 09/03/2026

Pedro Henrique Souza e Silva

Cardiologista

Instituição: Universidade Estácio de Sá

E-mail: pedrohens.med@outlook.com

Gustavo Dourado Franco

Médico

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas

E-mail: gdf1999@hotmail.com

Luma Raphaella Carvalho Cabral

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

E-mail: lumacabral1@icloud.com

Desirée Danielle Guarnieri

Médica Clínica

Instituição: Revalidação pela Universidade de Gurupi (UNIRG) e Espanha

E-mail: dra.desireeguarnieri@gmail.com

Vitor Roble de Oliveira

Médico Clínico Geral

Instituição: Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD)

E-mail: vitor_roble@hotmail.com

Helder Alves Falcão

Medicina

Instituição: Universidad Nacional Ecológica

E-mail: helder-falcao@hotmail.com



Kristian Solart de Freitas

Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

E-mail: kristiansolartdefreitas@gmail.com

Laura Costa de Amorim Otto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - Belo Horizonte

E-mail: lauracaotto@gmail.com

Luís Otávio Garcia de Oliveira

Medicina

Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: luisotavio_garcia@icloud.com

Lucas Dutra Nehme

Médico

Instituição: Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD)

E-mail: ldnehme@gmail.com

Anna Vitória Carvalho de Andrade

Médica

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

E-mail: annaandrade20.1@bahiana.edu.br

Eugênia Maria das Chagas Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Acre (UFAC)

E-mail: eugeniachag@gmail.com

D'Angelo Guimarães de Oliveira

Medicina

Instituição: Centro Universitário São Carlos (UNIFAMESC)

E-mail: dangeloguimaraesdeoliveira@gmail.com

Felipe Beiral da Silva

Medicina

Instituição: Centro Universitário São Carlos (UNIFAMESC)

E-mail: felipe.bji@hotmail.com

Rafael Oliveira Torres

Médico

Instituição: UNIME – Lauro de Freitas

E-mail: rafa.otorres@gmail.com

Luiza Maria Lopes Pinto

Médica

Instituição: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

E-mail: luizamlp@gmail.com



Amanda Arruda Fabre

Médica

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas

E-mail: amanda_arruda.f@hotmail.com

Eduardo Michelin Zeni

Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

E-mail: eduardo.mzeni@gmail.com

Hugo Gomes Rocha

Médico

Instituição: Universidad Internacional Tres Fronteras – Ciudad del Este

E-mail: hugorochamed@gmail.com

Stuart Gonçalves da Silva

Médico Generalista

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi – Unidade Mooca

E-mail: stuarts@outlook.com.br

Sophia Veiga Bianchini

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

E-mail: sophia.bianchini@hotmail.com

Júlia Antunes Brito

Ensino Superior Completo

Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena

E-mail: juliaantunesbrito@hotmail.com

Elisabeth Dotti Consolo

Médica Infectologista e Clínica Geral

Instituição: Universidade Lusíada de Santos (UNILUS)

E-mail: vividel68@hotmail.com

Aline Slonikarz Ferreira

Medicina

Instituição: Centro Universitário de Pato Branco

E-mail: alineslonikarz@gmail.com

RESUMO

O choque séptico refratário permanece associado a elevada mortalidade, apesar do manejo baseado em ressuscitação volêmica precoce, antibioticoterapia adequada e uso escalonado de vasopressores. A ativação exacerbada da via óxido nítrico–GMPC constitui mecanismo central da vasoplegia séptica, fundamentando o racional fisiopatológico para o uso do azul de metileno como inibidor da guanilato ciclase. Evidências recentes sugerem benefício hemodinâmico, porém persistem incertezas quanto ao impacto em desfechos clínicos robustos. Esta revisão integrativa analisou criticamente as evidências publicadas na última década acerca da eficácia, segurança e estratégias de administração do azul de metileno como terapia adjuvante no choque séptico refratário. A revisão foi conduzida conforme o referencial metodológico de Whitemore e Knafl, com busca sistematizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e ScienceDirect, no período de 2014 a 2024. Ensaios clínicos randomizados demonstraram redução significativa da duração do suporte vasopressor e aumento da pressão arterial média com a administração precoce do fármaco. Meta-análises recentes identificaram

possível redução da mortalidade de curto prazo, além de diminuição do tempo de uso de vasopressores e redução do lactato sérico, embora com baixo grau de certeza devido à heterogeneidade metodológica e ao tamanho amostral limitado. Evidências observacionais corroboram o benefício hemodinâmico em cenários de refratariedade extrema, embora persista variabilidade nos regimes posológicos e ausência de padronização terapêutica. Conclui-se que o azul de metileno apresenta benefício hemodinâmico consistente no choque séptico refratário; contudo, apesar de sinais favoráveis quanto à mortalidade de curto prazo, a qualidade global da evidência permanece baixa a moderada, e sua incorporação rotineira depende da realização de ensaios clínicos multicêntricos robustos, com protocolos padronizados e avaliação de desfechos clínicos de longo prazo.

Palavras-chave: Choque Séptico. Azul de Metileno. Vasoplegia. Vasopressores. Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Refractory septic shock remains associated with high mortality despite early fluid resuscitation, appropriate antimicrobial therapy, and stepwise vasopressor support. Exaggerated activation of the nitric oxide–cGMP pathway constitutes a central mechanism of septic vasoplegia, providing the pathophysiological rationale for the use of methylene blue as a guanylate cyclase inhibitor. Recent evidence suggests hemodynamic benefit; however, uncertainties persist regarding its impact on robust clinical outcomes. This integrative review critically analyzed the evidence published over the last decade concerning the efficacy, safety, and administration strategies of methylene blue as adjunctive therapy in refractory septic shock. The review was conducted according to the framework proposed by Whitemore and Knafl, with a systematic search performed in PubMed/MEDLINE, SciELO, and ScienceDirect databases covering the period from 2014 to 2024. Randomized controlled trials demonstrated a significant reduction in vasopressor duration and increased mean arterial pressure with early administration of methylene blue. Recent meta-analyses reported a possible reduction in short-term mortality, as well as decreased vasopressor exposure and lower serum lactate levels, although with low certainty of evidence due to methodological heterogeneity and limited sample size. Observational evidence supports hemodynamic improvement in extreme refractory settings, although variability in dosing regimens and lack of therapeutic standardization remain relevant limitations. In conclusion, methylene blue demonstrates consistent hemodynamic benefit in refractory septic shock; however, despite signals suggesting short-term mortality reduction, the overall quality of evidence remains low to moderate, and routine clinical incorporation depends on large, multicenter randomized controlled trials with standardized protocols and long-term outcome assessment.

Keywords: Septic Shock. Methylene Blue. Vasoplegia. Vasopressors. Critical Care.

RESUMEN

El choque séptico refractario continúa asociándose con una alta mortalidad, a pesar del manejo basado en la reanimación precoz con líquidos, la terapia antibiótica adecuada y el uso progresivo de vasopresores. La activación exacerbada de la vía del óxido nítrico-GMPc constituye un mecanismo central de la vasoplejía séptica, lo que proporciona la justificación fisiopatológica para el uso del azul de metileno como inhibidor de la guanilato ciclasa. La evidencia reciente sugiere un beneficio hemodinámico, pero persisten incertidumbres sobre su impacto en resultados clínicos robustos. Esta revisión integrativa analizó críticamente la evidencia publicada en la última década sobre la eficacia, seguridad y estrategias de administración del azul de metileno como terapia adyuvante en el choque séptico refractario. La revisión se realizó de acuerdo con el marco metodológico de Whitemore y Knafl, con una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y ScienceDirect, abarcando el período de 2014 a 2024. Los ensayos clínicos aleatorizados demostraron una reducción significativa en la duración del soporte vasopresor y un aumento de la presión arterial media con la administración temprana del fármaco. Metaanálisis recientes han identificado una posible reducción de la mortalidad a corto plazo, así como una disminución de la duración del uso de vasopresores y una reducción del lactato sérico, aunque con baja certeza debido a la heterogeneidad metodológica y al tamaño muestral limitado. La evidencia observacional corrobora el beneficio



hemodinámico en escenarios de refractariedad extrema, aunque persiste la variabilidad en las pautas posológicas y la falta de estandarización terapéutica. Se concluye que el azul de metileno presenta un beneficio hemodinámico consistente en el choque séptico refractario. Sin embargo, a pesar de los indicios favorables respecto a la mortalidad a corto plazo, la calidad general de la evidencia sigue siendo baja a moderada, y su incorporación sistemática depende de la realización de ensayos clínicos multicéntricos robustos con protocolos estandarizados y la evaluación de los resultados clínicos a largo plazo.

Palabras clave: Choque Séptico. Azul de Metileno. Vasoplejia. Vasopresores. Cuidados Intensivos.

1 INTRODUÇÃO

O choque séptico constitui uma das principais causas de mortalidade em unidades de terapia intensiva, representando a forma mais grave da sepse e associando-se a disfunção circulatória, metabólica e celular significativa. Apesar da implementação de estratégias baseadas em ressuscitação volêmica precoce, antibioticoterapia adequada e uso escalonado de vasopressores, particularmente a noradrenalina como agente de primeira linha, conforme recomendado pelas diretrizes internacionais, uma proporção relevante de pacientes evolui com hipotensão persistente e necessidade crescente de suporte vasopressor, caracterizando o choque séptico refratário (EVANS et al., 2021). Nessa condição, a mortalidade permanece elevada, o que tem impulsionado a investigação de terapias adjuvantes direcionadas à modulação da vasoplegia inflamatória (CECCONI et al., 2018; FERNANDO et al., 2024; NG et al., 2024).

A fisiopatologia da vasoplegia séptica envolve ativação exacerbada da via do óxido nítrico (NO), com superexpressão da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e consequente ativação da guanilato ciclase solúvel, levando ao aumento do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), redução do tônus vascular e diminuição da responsividade às catecolaminas. Esse processo associa-se ainda a disfunção endotelial e alterações microcirculatórias que contribuem para a perda do controle vasomotor sistêmico (LEVY et al., 2018). Nesse contexto, o azul de metileno emerge como potencial agente adjuvante, ao atuar como inibidor da guanilato ciclase e modulador da via NO–GMPc, promovendo restauração parcial da resistência vascular sistêmica. Revisões recentes destacam que esse mecanismo farmacológico confere plausibilidade biológica consistente para seu uso em estados de vasoplegia refratária, incluindo o choque séptico (COTTYN et al., 2022; ELMATI et al., 2025).

Nos últimos anos, ensaios clínicos randomizados têm explorado a eficácia clínica dessa intervenção. Ibarra-Estrada et al. (2023) demonstraram que a administração precoce de azul de metileno reduziu significativamente o tempo para descontinuação de vasopressores e a permanência hospitalar, sem aumento de eventos adversos graves. De forma convergente, Luis-Silva et al. (2024) observaram redução mais precoce das doses de noradrenalina e vasopressina quando o fármaco foi incorporado ao tratamento padrão na fase inicial do choque séptico. Esses achados sugerem possível efeito poupador de catecolaminas, aspecto de elevada relevância clínica diante dos potenciais efeitos deletérios associados ao uso prolongado de altas doses de vasopressores.

Sínteses quantitativas recentes reforçam esses resultados. Meta-análises publicadas em 2024 identificaram aumento da pressão arterial média, redução dos níveis séricos de lactato, diminuição da duração do suporte vasopressor e possível redução de mortalidade de curto prazo em pacientes tratados com azul de metileno, embora com grau de certeza considerado baixo, devido à heterogeneidade metodológica e ao tamanho amostral limitado dos estudos disponíveis (NG et al., 2024; FERNANDO

et al., 2024). Esses dados apontam para benefício hemodinâmico consistente, porém ainda insuficiente para fundamentar recomendações definitivas nas diretrizes internacionais de manejo da sepse.

Apesar da plausibilidade fisiopatológica e dos resultados clínicos preliminares promissores, persistem lacunas substanciais quanto à padronização da dose, ao momento ideal de administração e ao impacto real sobre desfechos clínicos robustos, como mortalidade e disfunção orgânica. Protocolos multicêntricos atualmente em desenvolvimento buscam esclarecer essas questões e estabelecer parâmetros terapêuticos mais sólidos (JIA et al., 2024). Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente as evidências publicadas na última década acerca da eficácia, segurança e protocolos de utilização do azul de metileno como terapia adjuvante no choque séptico refratário, com ênfase em desfechos hemodinâmicos e clínicos.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, conduzida de forma sistematizada e fundamentada no referencial metodológico proposto por Whittemore e Knafl (2005), o qual compreende cinco etapas estruturadas: identificação do problema, busca sistemática da literatura, avaliação crítica dos estudos selecionados, análise e síntese dos dados e apresentação dos resultados. A escolha desse delineamento justifica-se pela heterogeneidade metodológica das publicações acerca do uso do azul de metileno no choque séptico refratário, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e protocolos de ensaios clínicos. A revisão integrativa possibilita a incorporação e análise crítica de diferentes níveis de evidência, favorecendo compreensão abrangente dos efeitos hemodinâmicos, da segurança terapêutica e das estratégias de administração descritas na literatura recente.

A questão norteadora foi definida como: quais evidências científicas publicadas na última década sustentam a eficácia, a segurança e os protocolos de utilização do azul de metileno como terapia adjuvante no choque séptico refratário? A formulação da questão baseou-se na estratégia PICO, contemplando a população de interesse (pacientes adultos com choque séptico refratário), o fenômeno de interesse (uso do azul de metileno) e o contexto (unidades de terapia intensiva), assegurando delimitação conceitual clara e alinhamento com o objetivo do estudo.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e ScienceDirect, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2024. Foram utilizados descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e termos livres combinados por operadores booleanos (AND/OR), estruturados para ampliar sensibilidade e especificidade da busca. A estratégia incluiu as seguintes combinações: “Septic Shock” AND “Methylene Blue”; “Refractory Septic Shock” AND “Methylene Blue”; “Vasoplegic Shock” AND “Methylene Blue”; “Nitric Oxide” AND “Septic Shock”; “Vasopressors” AND “Methylene Blue”. Foram incluídos estudos publicados em inglês, português ou

espanhol. Adicionalmente, procedeu-se à busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados.

Os registros identificados foram exportados para software de gerenciamento bibliográfico, com remoção automatizada e posterior verificação manual de duplicidades. A seleção dos estudos ocorreu em três etapas: leitura de títulos, análise de resumos e leitura integral dos textos potencialmente elegíveis. O processo foi conduzido por dois revisores independentes, com resolução de discordâncias por consenso.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes adultos com diagnóstico de choque séptico, revisões sistemáticas e meta-análises relacionadas ao uso do azul de metileno nesse contexto, estudos observacionais com foco específico em choque séptico refratário e protocolos de ensaios clínicos multicêntricos. Foram excluídos estudos experimentais em modelos animais, publicações duplicadas, estudos sem acesso ao texto completo e investigações cujo foco não estivesse diretamente relacionado ao uso do azul de metileno em choque séptico.

A avaliação crítica dos estudos considerou o delineamento metodológico, o tamanho amostral, os critérios diagnósticos empregados, a definição dos desfechos, a consistência interna dos resultados e as limitações reconhecidas pelos autores. A interpretação respeitou a hierarquia das evidências, atribuindo maior peso analítico a ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

A extração de dados foi realizada por meio de instrumento padronizado, contemplando: autoria, ano e país de publicação; delineamento; características da amostra; protocolo de administração do azul de metileno (dose, via e duração); desfechos hemodinâmicos; desfechos clínicos; e eventos adversos. As informações foram organizadas em quadro comparativo para subsidiar análise crítica.

A síntese dos resultados foi conduzida de forma qualitativa e interpretativa. Considerando a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, não foi realizada meta-análise adicional, sendo adotada abordagem narrativa estruturada para integração dos achados.

3 RESULTADOS

A análise integrada dos estudos incluídos evidenciou consistência quanto ao efeito hemodinâmico do azul de metileno como terapia adjuvante no choque séptico refratário, particularmente na redução da dependência de vasopressores e no aumento da pressão arterial média. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, meta-análises recentes e estudos observacionais, totalizando aproximadamente 300 pacientes nas sínteses quantitativas disponíveis. Embora a magnitude dos efeitos varie entre os delineamentos, observa-se convergência na melhora da estabilidade hemodinâmica como desfecho intermediário predominante.

Entre os ensaios clínicos randomizados, a administração precoce do azul de metileno esteve associada à redução significativa do tempo para descontinuação de vasopressores e à diminuição do

tempo de permanência hospitalar, sem aumento estatisticamente significativo de eventos adversos graves (Ibarra-Estrada et al., 2023). De modo semelhante, ensaio clínico conduzido no Brasil demonstrou que a infusão contínua do fármaco, associada ao tratamento padrão, promoveu redução mais precoce das doses de noradrenalina e vasopressina, reforçando o potencial efeito poupador de catecolaminas (Luis-Silva et al., 2024). Em ambos os estudos, não foram observadas diferenças significativas quanto à incidência de eventos adversos maiores, embora o poder estatístico para segurança tenha sido limitado.

As meta-análises publicadas em 2024 ampliaram a interpretação desses achados ao agregarem dados de múltiplos ensaios clínicos. Revisão sistemática envolvendo seis ensaios randomizados (n = 302 pacientes) identificou redução da mortalidade de curto prazo (RR 0,66; IC 95% 0,47–0,94), diminuição da duração do uso de vasopressores (diferença média de –31,1 horas) e redução do tempo de internação hospitalar, ainda que com evidência classificada como de baixa certeza, em razão da imprecisão e do número reduzido de eventos (Fernando et al., 2024). De forma convergente, outra meta-análise observou aumento significativo da pressão arterial média, redução dos níveis séricos de lactato e possível redução da mortalidade (OR 0,49; IC 95% 0,27–0,88), destacando, entretanto, heterogeneidade metodológica relevante entre os estudos incluídos (Ng et al., 2024). A consistência direcional dos resultados fortalece a hipótese de benefício clínico, embora a robustez estatística permaneça limitada.

Estudos observacionais e relatos clínicos complementam a evidência ao descrever melhora hemodinâmica em cenários de choque refratário a múltiplos vasopressores. Relato envolvendo infusão contínua prolongada documentou reversão da vasoplegia mesmo em paciente sob suporte avançado, incluindo ECMO (Jaiswal et al., 2020). Achados semelhantes foram descritos em choque catecolamina-resistente, com aumento da pressão arterial e redução da necessidade de agentes vasopressores (Pluta et al., 2023). Apesar do menor nível hierárquico de evidência, esses estudos reforçam a coerência clínica dos achados observados nos ensaios controlados.

No que se refere aos protocolos de administração, observou-se heterogeneidade relevante nas estratégias terapêuticas, incluindo bolus intravenoso entre 1 e 3 mg/kg, seguido ou não de infusão contínua de aproximadamente 0,5 mg/kg/h por até 48 horas (Luis-Silva et al., 2024). Protocolo multicêntrico recente propõe bolus inicial de 2 mg/kg seguido de infusão contínua por 48 horas, com desfecho primário centrado na redução da necessidade de vasopressores (Jia et al., 2024), o que poderá contribuir para futura padronização.

De forma global, os achados apontam benefício hemodinâmico consistente do azul de metileno no choque séptico refratário, sobretudo em desfechos intermediários. Entretanto, apesar de sinais favoráveis quanto à mortalidade de curto prazo e ao tempo de internação, a qualidade global da evidência permanece classificada como baixa a moderada, devido ao número limitado de ensaios

clínicos, ao tamanho amostral reduzido e à heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos (Fernando et al., 2024; Ng et al., 2024).

4 DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa demonstra que o azul de metileno exerce efeito hemodinâmico consistente como terapia adjuvante no choque séptico refratário, particularmente na redução da duração do suporte vasopressor e na elevação da pressão arterial média. Esses achados devem ser interpretados à luz da definição contemporânea de choque séptico estabelecida pelo consenso Sepsis-3, caracterizado pela necessidade de vasopressores para manutenção de pressão arterial média ≥ 65 mmHg e níveis de lactato sérico > 2 mmol/L na ausência de hipovolemia (SINGER et al., 2016). Nesse contexto clínico de elevada gravidade e risco prognóstico, intervenções capazes de modular a vasoplegia refratária assumem relevância terapêutica potencial.

A convergência entre ensaios clínicos randomizados, meta-análises recentes e evidências observacionais confere coerência externa aos achados e sustenta a plausibilidade clínica do azul de metileno como modulador da vasoplegia associada à sepse. O racional fisiopatológico fundamenta-se na inibição da guanilato ciclase e na modulação da via do óxido nítrico–GMPc, mecanismo central na perda do tônus vascular sistêmico descrita na sepse grave. Esse processo envolve disfunção endotelial, ativação inflamatória sistêmica e desregulação da sinalização vascular dependente de óxido nítrico, componentes amplamente descritos na fisiopatologia da vasoplegia séptica (LEVY et al., 2018; COTTYN et al., 2022; ELMATI et al., 2025).

Os ensaios clínicos randomizados disponíveis demonstram benefício hemodinâmico mensurável, sobretudo na redução do tempo para descontinuação de vasopressores (IBARRA-ESTRADA et al., 2023) e na diminuição precoce das doses de noradrenalina e vasopressina (LUIS-SILVA et al., 2024). Esses resultados sugerem potencial efeito poupador de catecolaminas, o que pode ser clinicamente relevante diante dos efeitos adversos associados ao uso prolongado de altas doses de vasopressores. Em comparação, a vasopressina é atualmente utilizada como agente adjuvante para redução da dose de noradrenalina em choque séptico, embora seu impacto sobre mortalidade permaneça limitado (RUSSELL, 2019). Nesse cenário, o azul de metileno representa estratégia fisiopatologicamente distinta, ainda em processo de consolidação de evidência clínica.

As meta-análises recentes ampliam essa interpretação ao sugerirem possível impacto também sobre desfechos clínicos mais robustos, incluindo mortalidade de curto prazo (FERNANDO et al., 2024; NG et al., 2024). Entretanto, embora estatisticamente significativas, tais estimativas são acompanhadas por intervalos de confiança relativamente amplos e classificadas como evidência de baixa certeza, refletindo número limitado de eventos, amostras reduzidas e heterogeneidade metodológica entre os ensaios incluídos. A possibilidade de superestimação do efeito não pode ser

descartada, especialmente em intervenções emergentes com estudos predominantemente de pequeno porte.

Importa ressaltar que o benefício hemodinâmico constitui desfecho intermediário. A translação desse efeito para redução sustentada de mortalidade ou disfunção orgânica persistente permanece incerta. A maioria dos estudos concentra-se em desfechos de curto prazo, com escassez de dados de seguimento prolongado. Ademais, inexistem análises robustas de subgrupos capazes de identificar perfis de pacientes potencialmente mais responsivos à intervenção, como aqueles com vasoplegia predominante em comparação a pacientes com componente significativo de disfunção miocárdica associada.

Estudos observacionais e relatos clínicos reforçam a aplicabilidade do azul de metileno em cenários de refratariedade extrema, inclusive em pacientes sob suporte circulatório avançado, como ECMO (JAISWAL et al., 2020; PLUTA et al., 2023). Contudo, o menor nível hierárquico dessas evidências impede inferências causais definitivas, devendo tais achados ser interpretados como suporte exploratório.

Outro aspecto relevante refere-se à ausência de padronização terapêutica. Observa-se variação significativa quanto à dose, momento de administração e duração da infusão (LUIS-SILVA et al., 2024; JIA et al., 2024), o que dificulta comparabilidade entre estudos e definição de protocolo clínico ideal. A conclusão de ensaios multicêntricos em andamento poderá contribuir para reduzir essa incerteza e estabelecer parâmetros mais uniformes de uso.

Por fim, ressalta-se que as diretrizes internacionais atuais priorizam noradrenalina como vasopressor de primeira linha e não incluem o azul de metileno como recomendação formal no manejo do choque séptico (EVANS et al., 2021). Tal lacuna evidencia que, embora promissora, a intervenção ainda carece de evidências de maior robustez metodológica para incorporação rotineira na prática clínica.

Em síntese, o azul de metileno apresenta benefício hemodinâmico consistente e fisiopatologicamente plausível no contexto do choque séptico refratário. Todavia, a evidência disponível permanece limitada por amostras reduzidas, heterogeneidade metodológica e ausência de ensaios multicêntricos de grande porte com avaliação de desfechos clínicos de longo prazo. Assim, sua utilização deve ser considerada de forma criteriosa, à luz do perfil clínico do paciente e da ausência de contraindicações específicas, até que estudos adicionais confirmem impacto prognóstico sustentado.

5 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa demonstra que o azul de metileno apresenta benefício hemodinâmico consistente como terapia adjuvante no choque séptico refratário, particularmente na redução da duração do suporte vasopressor e na melhora da pressão arterial média. As evidências

disponíveis também sugerem possível redução da mortalidade de curto prazo e melhora de marcadores hemodinâmicos; contudo, a qualidade global da evidência permanece classificada como baixa a moderada, principalmente em virtude do número limitado de ensaios clínicos, do tamanho amostral reduzido e da heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos. Observa-se que os benefícios mais robustos concentram-se em desfechos intermediários, enquanto o impacto definitivo sobre desfechos clínicos duros, especialmente mortalidade em longo prazo, ainda carece de confirmação. Do ponto de vista fisiopatológico, o racional terapêutico do azul de metileno fundamenta-se na modulação da via óxido nítrico–GMPc, mecanismo central na vasoplegia séptica; entretanto, a ausência de padronização quanto ao momento de administração, dose ideal e duração da infusão constitui obstáculo relevante para consolidação de recomendações clínicas formais. Assim, o azul de metileno configura-se como intervenção promissora no manejo do choque séptico refratário, mas sua incorporação rotineira na prática clínica depende da realização de ensaios clínicos randomizados multicêntricos robustos, com protocolos padronizados e avaliação de desfechos clínicos de longo prazo capazes de confirmar benefício prognóstico sustentado.

REFERÊNCIAS

- COTTYN, J. et al. The role of methylene blue in the management of vasoplegic shock. *Journal of Critical Care*, v. 69, p. 154-161, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.02.003>.
- ELMATI, A. et al. Methylene blue in the critical care setting: current evidence and future perspectives. *Critical Care Medicine*, v. 53, n. 1, p. e12-e20, 2025.
- EVANS, L. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, v. 47, p. 1181-1247, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
- FERNANDO, S. M. et al. Methylene blue in septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, v. 28, n. 1, p. 45, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04875-4>.
- IBARRA-ESTRADA, M. Á. et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, v. 49, n. 5, p. 593-602, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07024-1>.
- JAISWAL, S. et al. Extended continuous infusion of methylene blue for refractory septic shock: a case report. *Journal of Critical Care*, v. 58, p. 230-233, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.04.012>.
- JIA, Y. et al. Efficacy of methylene blue in refractory septic shock: protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials*, v. 25, n. 1, p. 102, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-024-07941-2>.
- LEVY, B. et al. Vasoplegia in septic shock: pathophysiology and management. *Intensive Care Medicine*, v. 44, p. 202-214, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5216-9>.
- LUIS-SILVA, M. et al. Methylene blue therapy in addition to standard treatment in septic shock: randomized clinical trial. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 36, n. 1, p. 45-53, 2024. DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20240005>.
- NG, K. et al. The use of methylene blue in adult patients with septic shock: a meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, v. 12, n. 1, p. 18, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40560-024-00695-8>.
- RUSSELL, J. A. Vasopressin in septic shock. *Intensive Care Medicine*, v. 45, p. 1070-1072, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05548-x>.
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.