

O uso do corticoide na sepse e no choque séptico: revisão sistemática

The use of corticosteroids in sepsis and septic shock: systematic review

DOI:10.34117/bjdv9n3-135

Recebimento dos originais: 17/02/2023

Aceitação para publicação: 16/03/2023

Larissa Acirole Maciel Teixeira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju – SE, CEP: 49032-490

E-mail: larinhaaciole5@gmail.com

Sabrina Layra Souza Araújo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju – SE, CEP: 49032-490

E-mail: sabrinalsaraujo@hotmail.com

Johnathan Rafael Lima de Almeida Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju – SE, CEP: 49032-490

E-mail: johnathan.rafael@souunit.com.br

Mathias Luca Melo Alves

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju – SE, CEP: 49032-490

E-mail: mathias.melo2015@gmail.com

Laíse Andrade Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju – SE, CEP: 49032-490

E-mail: laise.aoliveira@gmail.com

Lays Rejanne Santos de Menezes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju – SE, CEP: 49032-490

E-mail: laysrejanne9108@hotmail.com

Letícia Maria Cardoso Lima Rodrigues

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju – SE, CEP: 49032-490

E-mail: le.mcardosolr@gmail.com

Daniele Martins de Lima Oliveira

Doutora em Biotecnologia Industrial

Instituição: Universidade Tiradentes - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju – SE, CEP: 49032-490

E-mail: danilima.lipe@gmail.com

RESUMO

Introdução: A sepse e o choque séptico são condições com alta incidência em todo mundo e no Brasil. Logo, geram um grande impacto econômico, social e de mortalidade, o que levou a realizarem diversos estudos com o intuito de potencializar o tratamento já existente, inclusive a complementação com corticoide pelo seu grande poder anti-inflamatório e imunossupressor e por já ser utilizado com bons resultados em outras doenças de fisiopatogênese semelhante. **Objetivo:** Pesquisar o emprego dos corticóides no tratamento da sepse e no choque séptico através de revisão sistemática. **Metodologia:** Revisão sistemática realizada na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) a partir de 15 artigos publicados entre os anos de 2018 e 2022. **Resultados:** Mediante a análise dos artigos surgiram como abordagens: se deve indicar o uso do corticoide, qual o tipo, em que dosagem e quando. A respeito da indicação, mesmo com muitas ambiguidades, se indica o uso na sepse e no choque séptico, o mais utilizado e indicado nos estudos foi a hidrocortisona, em baixas doses por um período maior de tempo e iniciando de maneira precoce. **Conclusão:** Apesar da maioria dos artigos indicar o uso do corticoide na sepse e no choque séptico, ainda há muitos conflitos em relação a essa utilização, sendo assim, é essencial realizações de mais estudos com a finalidade de prescrições com maior segurança e qualidade nessas situações.

Palavras-chave: corticoides, sepse, choque séptico.

ABSTRACT

Introduction: The sepsis and septic shock are conditions with a high incidence worldwide and in Brazil. Soon, they generate a great economic, social and mortality impact, which led to several studies being carried out with the aim of enhancing the already existing treatment, including complement with corticosteroids due to its great anti-inflammatory and immunosuppressive power and because it is already used with good results in other diseases of similar physiopathogenesis. **Objective:** To investigate the use of corticoids in the treatment of sepsis and septic shock through a systematic review. **Methodology:** Systematic review realized in the Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) databases, based on 15 articles published between the years of 2018 and 2022. **Results:** Through the analysis of the articles, approaches emerged: whether should indicate the use of corticosteroids, which type, in what dosage and when. Regarding the indication, even with many ambiguities, the use in sepsis and septic shock is suggested, the most used and recommended in the studies was hydrocortisone, in low doses and for a longer period of time and starting early. **Conclusion:** Although most articles indicate the use of corticosteroids in sepsis and septic shock, there are still many conflicts regarding this use, therefore, it is essential to carry out more studies with the purpose of prescriptions with greater safety and quality in these situations.

Keywords: corticosteroids, sepsis, septic shock.

1 INTRODUÇÃO

A sepse, segundo o Sepsis 3.0, é uma disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. É uma condição de relevância na saúde pública por possuir alta morbidade e mortalidade mundial (SINGER et al., 2016). No Brasil, a incidência de sepse nas unidades de terapia intensiva (UTIs) é de 36 por 1.000 pacientes/dia com mortalidade de cerca de 55% dos acometidos, superando as mortes hospitalares por infarto agudo do miocárdio e câncer. Entre os que sobrevivem, há relatos de declínio cognitivo e funcional, redução da capacidade de viverem sozinhos e aumento do risco de doenças psiquiátricas neles e seus familiares (VELASCO et al., 2022) (SATRIANO, 2017).

A sepse é definida, atualmente pela Surviving Sepsis Campaign (SSC), como a presença de infecção suspeita ou confirmada associada com elevação aguda no escore *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) de 2 pontos ou mais (EVANS et al., 2021). O SOFA é um score que avalia o avanço de uma disfunção orgânica em pacientes que apresentam alguma infecção, mediante análise do sistema respiratório, cardiovascular, hepático, renal, neurológico e de coagulação. Também, ele correlaciona a disfunção com a provável mortalidade diante de um estado de saúde crítico do indivíduo (EVANGELISTA et al., 2018).

A avaliação inicial e a estabilização imediata do paciente crítico são prioridades no atendimento ao paciente séptico, pois a velocidade e a adequação do tratamento nas horas iniciais tendem a influenciar no prognóstico (CECCONI et al., 2018). É indicado o início da antibioticoterapia precoce (em até 1 hora) e reposição volêmica se sinais de má perfusão. Contudo, quando mesmo com ressuscitação volêmica adequada, o paciente necessita de terapia vasopressora ou ionotrópica para manutenção de pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg associado a níveis elevados de lactato (> 2 mmol/L ou > 18 mg/dL), denomina-se choque séptico (NETA et al., 2020) (VELASCO et al., 2022). Esse é o tipo mais comum de choque distributivo e tem mortalidade estimada no Brasil de 65,3% com tempo de internação média de 15 dias (MENEZES et al., 2018).

Diante do grande impacto econômico, social e em mortalidade, foram iniciadas pesquisas em busca de tratamentos cada vez mais eficientes e resolutivos da sepse e choque séptico. Como a fisiopatologia dessas condições tem como principal ponto uma liberação excessiva de mediadores pró-inflamatórios em resposta a uma infecção excedendo os limites do ambiente local e levando a uma resposta generalizada, o uso de corticóides começou a ser questionado. Visto que, os corticoides são potentes anti-

inflamatórios e imunossupressores utilizados com bons resultados em diversas doenças graves (GARZA, 2018) (ALVES, 2022) (BORGES, 2020).

Todavia, ainda é bastante conflitante entre as literaturas o uso dos corticoides na sepse e no choque séptico, com grandes mudanças ao longo do anos em relação à indicação, à dosagem e ao tipo de corticoide que deve ser utilizado, sem um consenso ainda estabelecido (LONG, 2017).

Portanto, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática quanto ao emprego dos corticóides no tratamento da sepse e no choque séptico com o propósito de auxiliar na qualidade e segurança da prescrição nestas situações de grandes repercussões.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio de um estudo quantitativo, retrospectivo e documental sobre o uso de corticoide na sepse e no choque séptico publicados entre os anos de 2018 e 2022. Para isso, realizou-se um levantamento de dados das bases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

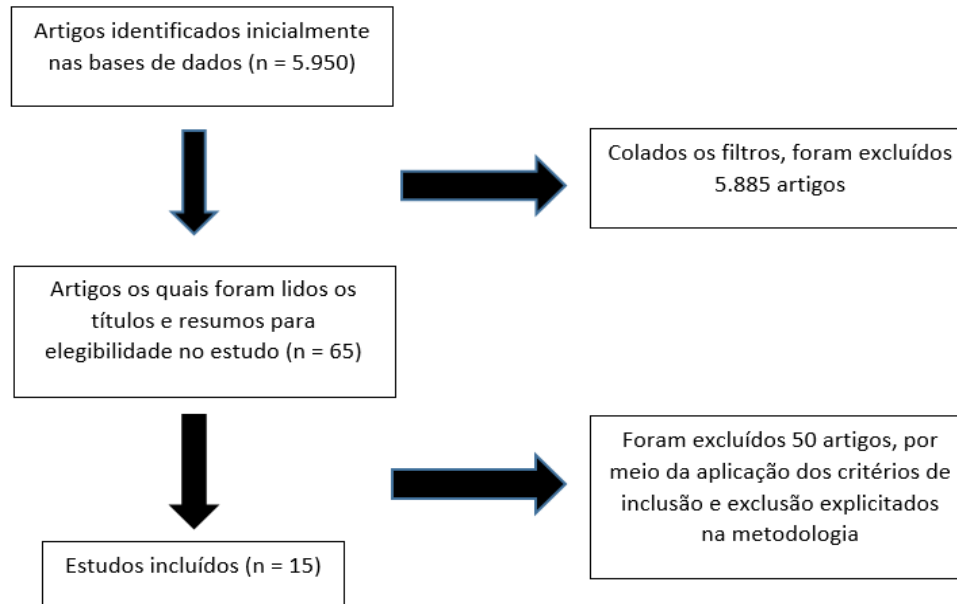
Revisão sistemática é um tipo de pesquisa que utiliza dados da literatura, mediante análise criteriosa da qualidade, sobre determinado tema, sintetizando estas fontes em um só documento. O desenvolvimento de uma revisão sistemática inclui comparar as análises estatísticas apresentadas nos artigos encontrados através dos descritores de busca e incluídos pelos filtros utilizados para selecionar os artigos obtidos. Um dos objetivos deste tipo de estudo é indicar novos rumos para futuras investigações (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Foi utilizada para obtenção das publicações os descritores: “corticoides”, “sepse” e “choque séptico”. A fim de delimitar o número de artigos encontrados, foram utilizados como critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 05 anos, descritores presentes apenas no título ou no resumo e textos completos. Foram excluídos documentos do Ministério da Saúde e informativos governamentais, guias de saúde, resenhas, comentários, relatórios técnicos e científicos, além dos artigos que não discutiam sobre o tema ou não contemplavam o objetivo específico da presente revisão.

Um total de 5.950 artigos foram identificados no início da pesquisa, em que ao adicionar os filtros, foram excluídos 5.638 artigos, restando 312 artigos, ao aplicar os critérios de exclusão relatados, 65 artigos foram selecionados. Nestes, realizou-se leitura

integral e análise. Desse modo, 15 artigos foram eleitos para formar a base da análise deste estudo.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: dados da pesquisa, 2022.

Todos os estudos foram selecionados através de pesquisa nas bases de dados supracitadas, por dois revisores independentes (LT e SA), sendo que caso houvesse discrepâncias seriam resolvidas em discussão com um terceiro revisor (DO), que iria optar por incluir no estudo artigos de intersecção entre ambos os revisores. Foi aplicado o índice Kappa, que é utilizado para avaliar a concordância entre observadores. O índice obtido, no valor de 0.6654, conforme proposto por Landis e Koch (1997) mostrou-se com uma concordância forte, sendo substancial para o prosseguimento das etapas de pesquisa (Tabela 1).

Tabela 1: Índice Kappa.

	Categoria 1*	Categoria 2**
Kappa da categoria	0.6654	0.6654
P-valor do Kappa da categoria	0.0863	0.0814
Intervalo de 95% de confiança do Kappa da categoria	Sup: 0.8345 Inf: 0.4963	Sup: 0.8249 Inf: 0.5059

*Artigos incluídos no estudos **Artigos excluídos no estudo
Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 2: Índice de contingência.

		Revisor SA		
		Cat. 1 – Sim	Cat. 2 – Não	Total
Revisor LT	Cat. 1 - Sim	15	10	25
	Cat. 2- Não	5	5920	5925
	Total	20	5930	5950

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

3 RESULTADOS

Os artigos, em sua totalidade, corroboram as evidências inconclusivas em relação ao uso do corticóide na sepse e choque séptico. No entanto, todos eles destacam a inquestionável atuação anti-inflamatória dos corticoides nesses eventos, modificando a resposta do organismo frente ao quadro inflamatório sistêmico ali presente. A tabela 3 retrata os principais achados nos artigos. Esses medicamentos exercem os seus efeitos por meio da modulação da transcrição de genes inflamatórios e da imunossupressão. Atuam inibindo o fator nuclear kappa beta (NFkB) e a síntese de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6). Ademais, atuam diminuindo a migração de células inflamatórias para os locais de lesão ou inflamação, o que reduz a expressão de moléculas de adesão endotelial e de adesão intracelular, de prostaglandinas e de quimiocinas. Cabe citar, também, as melhorias no sistema cardiovascular, com potencial reversão hemodinâmica, além de estabilizarem de maneira mais rápida o paciente com choque séptico (correção da hipovolemia, aumento da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica) (SOUSA et al., 2021).

No que diz respeito ao corticóide passível de ser administrado, 82% dos artigos sugerem a utilização da hidrocortisona ou metilprednisolona em pacientes com choque séptico. Em 50% deles há a recomendação da hidrocortisona dentro de 6 horas, em pacientes com choque séptico se a ressuscitação fluídica e o tratamento com

vasopressores não restaurarem a estabilidade hemodinâmica. No entanto, os autores classificam a recomendação como fraca, com base na baixa qualidade das evidências disponíveis. A metilprednisolona é mais potente, com uma dosagem real de aproximadamente metade e uma meia-vida 1,3 vezes maior que a da hidrocortisona. Entretanto, a metilprednisolona atua somente como glicocorticoide, em contraste com a hidrocortisona, um corticoide que tem efeitos glicocorticoides e mineralocorticoides. Ainda há poucos dados sobre os efeitos diretos dos mineralocorticóides em pacientes com sepse. No entanto, 12,5% dos artigos discutem a correlação dos níveis de aldosterona com a gravidade do choque e mortalidade, e a combinação de hidrocortisona com fludrocortisona como melhora da sobrevivência e aceleração da reversão do choque. Em contrapartida, 12,5% deles não recomendam a associação, apresentando, inclusive, efeitos negativos: aumento da taxa de infecção, especialmente para infecções do trato urinário. E os outros 75% não comenta sobre tal combinação. Comparando o risco de complicações entre a hidrocortisona e metilprednisolona, 100% dos estudos não mostram diferença significativa. Independente de qual seja a administração, eles reforçam a necessidade de cuidado em relação ao risco de complicações. Vale ressaltar que a dexametasona tem maior atividade glicocorticóide e meia-vida mais longa, mas não deve ser administrada devido aos seus efeitos supressores imediatos e prolongados no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (NISHIDA et al., 2018).

Em relação à dosagem do corticoide utilizado, 12,5% dos artigos analisados sugeriram uma dose de 300 mg/dia de hidrocortisona por no máximo 7 dias em pacientes com choque séptico e outros 12,5% recomendam uma dose de 200 a 400 mg/dia. Ademais, 37,5% dos artigos não trouxeram uma dosagem específica porém enfatizaram que a administração em baixas doses e em longo prazo de hidrocortisona apresenta melhores indícios nas taxas de mortalidade e no tempo de reversão do choque quando comparada a administração em altas dosagens e em curto prazo. Além disso, 37,5% ressaltaram a necessidade de desmame do corticoide quando decidido pela retirada da medicação.

Tabela 3: Distribuição dos artigos conforme autoria/ano, tipo de estudo e resultado.

ANO E AUTOR	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
NETA et al., 2020	Revisão de literatura	Recomenda-se iniciar hidrocortisona dentro de 6 horas, em pacientes com choque séptico se a ressuscitação fluídica

		adequada e o tratamento com vasopressores não restauraram a estabilidade hemodinâmica.
NISHIDA et al., 2018	Revisão de literatura	Recomenda-se a administração da hidrocortisona em até 6 horas, com uma taxa de mortalidade menor ao comparar com uma administração mais tardia. Sugere 300 mg/dia por no máximo 7 dias.
HEMING et al., 2018	Revisão de literatura	Retrata o benefício apenas da combinação hidrocortisona + fludrocortisona em comparação à hidrocortisona isolada. Recomendação: 200 a 400 mg/dia de hidrocortisona, iniciando em até 6 horas, por mais de 3 dias melhoraram a função cardiovascular na sepse.
LIANG et al., 2021	Metanálise	Os corticosteróides não reduziram a mortalidade em 28 dias, 90 dias e a longo prazo; no entanto, podem reduzir a mortalidade hospitalar e na UTI.
ALVES et al., 2022	Revisão de literatura	Recomenda-se a administração da hidrocortisona em baixas doses. A administração pode reduzir o período de permanência dos pacientes na UTI, além de um menor período na ventilação mecânica e uma resolução rápida do choque.
BORGES et al., 2020	Revisão de literatura	Retrata a inquestionável ação anti-inflamatória, mas não relata evidências conclusivas.
CECCONI et al., 2018	Revisão de literatura	Em adultos com choque séptico tratados com corticosteróides em baixas doses, a mortalidade a curto e longo prazo não é afetada, os eventos adversos aumentam, mas a duração do choque, a ventilação mecânica e a estadia na UTI são reduzidas.

MENEZES et al., 2019	Estudo epidemiológico	Retrata que o aumento da mortalidade pelo choque séptico advém da inadequação do tratamento, incluindo o atraso na administração da primeira dose de antibióticos. Mostra-se a favor da administração precoce (em até 6 horas) da hidrocortisona em baixas doses.
----------------------	-----------------------	---

Fonte: dados da pesquisa, 2022

4 DISCUSSÃO

A sepse consiste em uma doença inflamatória sistêmica associada a uma infecção com manifestações graves que ocorrem por todo o organismo. No entanto, essa infecção não precisa estar necessariamente em todos os locais, pode estar restrita em apenas um mas causar uma resposta inflamatória por todo o corpo para tentar controlar a causa da infecção. No quadro da sepse os macrófagos são estimulados por meio de várias vias de ativação da inflamação, sendo esse um dos motivos pelo qual o tratamento com corticosteroides é indicado nesse quadro (GARZA et al., 2018).

Com relação ao choque séptico, a inflamação alcança um estágio avançado quando comparado a sepse e não possui respostas quanto ao tratamento de fluidos, necessitando de drogas vasoativas e/ou ionotrópicas. Com a resposta inflamatória ainda mais acentuada, corticoides nesse situação ganham mais consistência, pois uma das ações conhecidas desta medicação é agir na diminuição da migração de células inflamatórias para os locais de lesão ou inflamação, o que reduz a expressão de moléculas de adesão endotelial e de adesão intracelular, de prostaglandinas e de quimiocinas. Ademais, na fisiopatogênese desta condição há a uma resposta adrenal inadequada, porque apesar de produzir altos níveis de cortisol, essas concentrações foram consideradas baixas frente às necessidades aumentadas ao nível dos tecidos em uma infecção grave, favorecendo o uso de tal medicamento. (SALLUH et al., 2017) (SOUSA et al., 2021). Ademais, corticosteroides podem melhorar a função vascular e volume sanguíneo efetivo, melhorando a perfusão e pré-carga do paciente (LONG & KOYFMANN, 2017).

Como os artigos analisados neste trabalho, Ramanan (2019) indica a hidrocortisona como o corticoide a ser utilizado, pois é uma droga relativamente barata, disponível e segura que gera menor permanência na UTI, menor tempo de ventilação mecânica e resolução mais rápida do choque. Em contrapartida, Lamontagne et al. (2018) refere que a dexametasona, metilprednisolona e prednisolona mostraram resultados

semelhantes à hidrocortisona. Outrossim, ressalta que a complementação do tratamento com um agente de atividade mineralocorticóide adicional, como a fludrocortisona, pode ser útil.

Inicialmente, o uso de corticoides em doses elevadas (30 mg/kg de metilprednisolona ou dose equivalente) e por um período curto era embasado em seu potencial de inibição da inflamação e no tratamento da insuficiência adrenal como adjuvante na tentativa de reverter o choque (MONTES et al., 2017). No entanto, atualmente indica-se administração de baixas doses de corticoides por um período médio de 7 dias, pois desse modo reduz o tempo de internação e de reversão do choque com menor ocorrência de efeitos adversos (FUJII et al., 2020).

No que se refere aos efeitos adversos gerados pelos corticoides, foi constatado que pequenos efeitos clínicos, como hiperglicemia, hipertensão e hipernatremia induzidos por hidrocortisona, podem ocorrer, mas normalmente são situações facilmente gerenciadas na UTI (SHI et al., 2020). Entretanto, Taniguchi (2019), relata que um número substancial de UTI's brasileiras não possuem suporte adequado para o tratamento de pacientes sépticos ou até mesmo procedimentos básicos para monitoramento são escassos, o que contribui para uma maior taxa de mortalidade nesses casos. Além dessas repercussões, há relatos na literatura de efeitos mais graves quando uso de corticoide na situação de sepse e/ou choque séptico incluindo superinfecção e efeitos metabólicos e neuromusculares que podem comprometer a capacidade do paciente de funcionar de forma independente e atrasar a sua recuperação, agravando a incerteza do uso desse remédio (VENKATESH et al., 2018). A maioria dos pacientes quando questionados sobre o uso ou não do corticoide nestas situações após esclarecimento sobre seus possíveis efeitos adversos, optam pelo uso do corticoide, visando uma tentativa de melhora clínica e redução da mortalidade mesmo com possibilidade de efeitos mais graves (LAMONTAGNE et al., 2018).

Acerca de quando se deve iniciar o corticoide, Venkatesh (2018) relata que as diretrizes atuais de prática clínica recomendam o uso quando ressuscitação fluídica adequada e o tratamento com vasopressores não restaurarem a estabilidade hemodinâmica, pois no seu estudo observou-se resolução mais rápida do choque e menor incidência de transfusão de sangue porém não teve redução de mortalidade. Complementando, Zhao e Ding (2018) relatou que o efeito da hidrocortisona na prevenção do desenvolvimento de choque séptico ainda é controverso, mesmo seu estudo revelando melhora hemodinâmica importante nos pacientes que utilizaram corticoide.

5 CONCLUSÃO

Portanto, chegamos a conclusão com a análise dos artigos que ainda não há um consenso no uso de corticoide na sepse e no choque séptico, porém a maioria indica o uso deste medicamento pelo seu alto poder anti-inflamatório com resultados comprovados em diversos estudos de que o seu uso gera redução dos níveis de citocinas inflamatórias, atenuação das disfunções orgânicas, menor tempo de internação hospitalar, de ventilação mecânica e de reversão do choque, com efeitos colaterais leves e facilmente resolvidos. No entanto, seu efeito sobre a mortalidade ainda é bastante conflitante.

Em relação a qual corticoide deve ser utilizado, a hidrocortisona, sem complementação de outro agente mineralocorticoide, em doses de 200 - 400 mg/dia por um período médio de 7 dias foi a mais recomendada entre os artigos. Quando iniciar o uso do medicamento ainda é uma discussão sem consenso, entretanto a maioria ressalta que o ideal é iniciar nas primeiras 6 horas nos pacientes que não respondem à fluidoterapia e drogas vasoativas durante esse período.

Por consequência, muitos trabalhos ainda necessitam ser realizados para maior qualidade e segurança na prescrição dos corticoides nestas situações de grandes repercussões e incidência.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. F. M. F. C.; FIGUEIREDO, B. Q. de; COURRY, B. F.; FREITAS, F. G.; RIBEIRO, J. da C.; OLIVEIRA, J. de S.; COSTA, J. S. C.; NEIVA, J. S.; OLIVEIRA, R. C. **Evidence about the use of glucocorticoids as therapy for sepsis: an integrative literature review.** Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 2, p. e59211226196, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i2.26196. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26196>. Acesso em: 05 out. 2022

BORGES, A. C. do N.; COSTA, A. L.; BEZERRA, J. B.; ARAÚJO, D. S.; SOARES, M. A. A.; GONÇALVES, J. N. de A.; RODRIGUES, D. T. da S.; OLIVEIRA, E. H. S. de; LUZ, L. E. da; SILVA, T. R.; SILVA, L. G. de S. **Epidemiology and pathophysiology of sepsis: an review.** Research, Society and Development, [S. l.], v. 9, n. 2, p. e187922112, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i2.2112. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/2112>. Acesso em: 12 out. 2022.

CECCONI, Maurizio et al. **Sepsis and septic shock.** *Lancet (London, England)* vol. 392,10141 (2018): 75-87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937192/>. Acesso em: 05 out. 2022.

EVANGELISTA, Hassan Kelvin Feitosa *et al.* **Aplicabilidade do Índice Sofa em pacientes com Sepse em uma unidade de terapia intensiva de um hospital na cidade de Fortaleza/CE.** Saúde em Revista, [s. l.], v. 18, ed. 48, p. 79 - 86, 2018. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-unimep/index.php/sr/article/view/3412/2191>. Acesso em: 05 out. 2022.

EVANS, Laura et al. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021.** Critical Care Medicine: novembro de 2021 - Volume 49 - Edição 11 - p e1063-e1143 doi: 10.1097/CCM.0000000000005337. Acesso em: 03 dez. 2022.

FUJII, Tomoko *et al.* **Metabolic support in sepsis: corticosteroids and vitamins: the why, the when, the how.** *Curr Opin Crit Care*, [s. l.], 2020. DOI <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000736>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487845/>. Acesso em: 23 dez. 2022.

GARZA, M. I.; ZAPATA, M. P.; BILBAO, I. G.; MARTINEZ, C. F.; HORNO, R. A.; POVES, G. G. **Administración de corticoides a los pacientes con sepsis grave y mejora de su mortalidad intrahospitalaria: Una revisión sistemática.** *Enferm. glob.* vol.17 no.52 Murcia oct. 2018. Acesso em: 05 out. 2022.

HEMING, N. et al. **Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis.** *Front. Immunol.*, 30 July 2018. Sec. Microbial Immunology. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01736>. Acesso em: 03 dez. 2022.

LAMONTAGNE, Francois *et al.* **Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline.** *BMJ*, [s. l.], 10 ago. 2018. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.k3284>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3284.short>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LANDIS, J.R. e KOCH, G.G. **The measurement of observer agreement for categorical data.** *Biometrics*, v.33, n.1, p. 159-174, 1977. Acesso em: 03 dez. 2022.

LIANG, H. et al. **Corticosteroids for Treating Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Frontiers in Immunology*, 1 August 2021 , Volume 12, Article 709155. Acesso: 03 dez. 2022.

LONG B, Koyfman A. **Controversies in Corticosteroid use for Sepsis.** *J Emerg Med.* 2017 Nov;53(5):653-661. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.05.024. Epub 2017 Sep 12. Erratum in: *J Emerg Med.* 2018 Feb 5;: PMID: 28916121. Acesso em: 05 out. 2022.

MENEZES, Larissa Estela Ferreira Jacó de *et al.* **Perfil epidemiológico e análise da efetividade para prevenção de óbitos de pacientes inseridos em protocolo de sepse.** *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica* , [s. l.], p. 25 - 30, 17 set. 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/11/1025971/25-30.pdf>. Acesso em: 05 out. 2022.

MONTES, Patrícia Silva *et al.* **Uso de corticosteroides em pacientes com sepse: uma revisão bibliográfica.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* , [s. l.], 2017. Disponível em: https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/sepse_-_reformulado_0.pdf. Acesso em: 23 dez. 2022.

NETA, Altair Bartiloti Castro Santos *et al.* **Relações da corticoterapia no tratamento do choque séptico.** *Brazilian Journal of Health Review*, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 1324 - 1330, 27 fev. 2020. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/7179/6259>. Acesso em: 05 out. 2022.

NISHIDA, O. et al. **The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016).** *Acute Medicine & Surgery* 2018; 5: 3–89. Acesso em: 03 dez. 2022.

RAMANAN, Mahesh FCICM; Cohen, Jeremy; Venkatesh, Balasubramanian MD. **Steroids and Sepsis: the Debate Continues.** *International Anesthesiology Clinics* 57(2):p 17-30, Spring 2019. | DOI: 10.1097/AIA.0000000000000220. Acesso em: 20 dez. 2022.

SALLUH, Jorge IF; Póvoa, Pedro . **Corticosteroids in Severe Sepsis and Septic Shock.** 47(1S):p 47-51, janeiro de 2017. | DOI: 10.1097/SHK.0000000000000704. Acesso em: 20 dez. 2022.

SAMPAIO, RF; MANCINI, MC. **Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica.** *Rev. bras. fisioter.*, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007. Disponível em: < <https://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n1/12.pdf> >. Acesso em: 12 out. 2022.

SATRIANO , Priscila de Medina. **Evolução das Diretrizes de Definição e Identificação da Sepse e Choque Séptico.** Orientador: Fabíola Fernandes dos Santos Castro. 2017. 22 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília, [S. l.], 2017. Disponível em:

<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11724/1/21496131.pdf>. Acesso em: 05 out. 2022

SHI, Rui *et al.* **Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions.** *Critical Care*, [s. l.], 14 jul. 2020. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03153-5>. Acesso em: 23 dez. 2022.

SINGER M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA*. 2016;315(8):801-10. Acesso em: 05 out. 2022.

SOUSA, L.C.S. et al. **Corticoterapia na sepse: uma revisão integrativa de literatura.** *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, e502101422468, 2021 (CC BY 4.0), ISSN 2525-3409. Acesso em: 03 dez. 2022.

TANIGUCHI, Leandro Utino. **Disponibilidade de recursos para tratamento da sepse no Brasil: uma amostra aleatória de instituições brasileiras.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, [s. l.], 2019. DOI <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190033>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1013776>. Acesso em: 23 dez. 2022.

VELASCO, Irineu T.; NETO, Rodrigo Antonio B.; SOUZA, Heraldo Possolo D.; et al. **Medicina de emergência: abordagem prática**. Editora Manole, 2022. E-book. ISBN 9786555765977. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555765977/>. Acesso em: 05 out. 2022.

VENKATESH, B. et al. **Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock.** *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):797-808. doi: 10.1056/NEJMoa1705835. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29347874. Acesso em: 03 dez. 2022.

ZHAO, Yue; DING, Cong. **Effects of Hydrocortisone on Regulating Inflammation, Hemodynamic Stability, and Preventing Shock in Severe Sepsis Patients.** *Med Sci Monit*, [s. l.], p. 3612 - 3619, 30 maio 2018. DOI <https://doi.org/10.12659/2FMSM.906208>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29845974/>. Acesso em: 23 dez. 2022.