



AZUL DE METILENO: UMA ROTA ALTERNATIVA, MAS QUE DEVE SER INICIADA PRECOCEMENTE

METHYLENE BLUE: AN ALTERNATIVE ROUTE, BUT ONE THAT MUST BE STARTED EARLY

DOI: 10.5281/zenodo.22886239



Lucas Lysandro Gomes Bainha¹

Maria Fernanda Fernandes de Souza²

Rebeca Rocha Salve³

Raphael Amaro de Carvalho Severiano⁴

Moisés Vinicius Alves Bedim Jana⁵

Maria Fernanda Ramos Vieira⁶

Rafael de Alcântara Corrêa⁷

Martha Borges Neves Manhães⁸

1 Acadêmico de Medicina - Centro Universitário São Carlos, UniFamesc, Bom Jesus do Itabapoana, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: llysandro@hotmail.com. ORCID: [0009-0003-2203-0155](https://orcid.org/0009-0003-2203-0155)

2 Acadêmico de Medicina - Centro Universitário São Carlos, UniFamesc, Bom Jesus do Itabapoana, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: mariafernandas2@gmail.com

3 Acadêmico de Medicina - Centro Universitário São Carlos, UniFamesc, Bom Jesus do Itabapoana, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: rebecarochasalve.medicina@gmail.com

4 Acadêmico de Medicina - Centro Universitário São Carlos, UniFamesc, Bom Jesus do Itabapoana, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: raphaelseveriano000@gmail.com

5 Acadêmico de Medicina - Faculdade de Medicina de Campos, FMC, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: moiseszucareli@gmail.com

6 Acadêmico de Medicina - Centro Universitário São Carlos, UniFamesc, Bom Jesus do Itabapoana, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: mfernandasf01@gmail.com

7 Acadêmico de Medicina - Centro Universitário São Carlos, UniFamesc, Bom Jesus do Itabapoana, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: rafaelalcantaracorrea@gmail.com

8 Médica Pediatra, Neonatologista e Docente no Centro Universitário São Carlos, UniFamesc, Bom Jesus do Itabapoana, Rio de Janeiro, Brasil e Grupo Affya/Redentor Campus Itaperuna, Itaperuna, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: marthabneves@hotmail.com. ORCID: [0009-0009-6984-6470](https://orcid.org/0009-0009-6984-6470)

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v. 4 n. 9 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)





RESUMO

OBJETIVO: Avaliar criticamente a literatura contemporânea (1990 a 2026) acerca do emprego intravenoso precoce, delimitado às primeiras seis horas, do azul de metileno como tratamento adjuvante no choque séptico de perfil vasoplégico. O foco recai sobre seus efeitos na estabilidade hemodinâmica, na dependência de aminas vasoativas, na sobrevida e na segurança clínica. **MÉTODO:** Conduziu-se uma revisão narrativa estruturada, alinhada aos preceitos metodológicos do PRISMA 2020. A pesquisa abrangeu bases de dados como PubMed, Embase e CENTRAL, priorizando ensaios clínicos randomizados e meta-análises voltados a adultos diagnosticados segundo os critérios Sepsis-3. O rigor científico foi examinado por meio dos instrumentos AMSTAR-2 e RoB-2, permitindo a extração e a síntese de métricas de impacto, como odds ratio e diferenças de médias. **RESULTADOS:** A infusão precoce do corante fenotiazínico proporcionou elevação rápida da pressão arterial média, com incrementos entre 10 e 20 mmHg, e ampliou de forma consistente a probabilidade de reversão do choque (odds ratio de 2,0 a 2,5). Constatou-se, adicionalmente, uma redução relativa de 20% a 30% no tempo de suporte vasopressor e melhora nos índices microcirculatórios. A mortalidade em 28 dias, contudo, não exibiu declínio estatisticamente significativo. Eventos adversos graves ocorreram em menos de 10% da amostra, destacando-se riscos de hemólise na deficiência de G6PD e potenciais interações serotoninérgicas. **DISCUSSÃO:** O azul de metileno atua como um eficaz poupador de catecolaminas ao inibir a guanilato ciclase solúvel, reestabelecendo o tônus vascular. A neutralidade observada na sobrevida reflete a complexidade sistêmica da sepse e as limitações amostrais vigentes. Conclui-se que o fármaco representa uma alternativa adjuvante promissora para quadros refratários, demandando prescrição individualizada e monitorização intensiva.

Palavras-chave: Óxido Nítrico; Azul de Metileno; Microcirculação; Sepse; Metanálise.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To critically evaluate the contemporary literature (1990 to 2026) regarding the early intravenous administration, restricted to the first six hours, of methylene blue as an adjunctive treatment in septic shock with a vasoplegic profile. The focus centers on its effects on hemodynamic stability, vasoactive drug dependence, survival, and clinical safety. **METHOD:** A structured narrative review was conducted, aligned with the methodological precepts of PRISMA 2020. The search covered databases such as PubMed, Embase, and CENTRAL, prioritizing randomized clinical trials and meta-analyses focused on adults diagnosed according to Sepsis-3 criteria. Scientific rigor was examined using the AMSTAR-2 and RoB-2 tools, allowing the extraction and synthesis of impact metrics, such as odds ratios and mean differences. **RESULTS:** The early infusion of the phenothiazine dye provided a rapid increase in mean arterial pressure, with increments between 10 and 20 mmHg, and consistently expanded the probability of shock reversal (odds ratio of 2.0 to 2.5). Additionally, a relative reduction of 20% to 30% in the duration of vasopressor support and an improvement in microcirculatory indices were observed. Mortality at 28 days, however, did not exhibit a statistically significant decline. Severe adverse events occurred in less than 10% of the sample, with risks of hemolysis in G6PD deficiency and potential serotonergic interactions standing out. **DISCUSSION:** Methylene blue acts as an effective catecholamine-sparing agent by inhibiting soluble guanylate cyclase, thereby restoring vascular tone. The neutrality observed in survival reflects the systemic





complexity of sepsis and current sample limitations. It is concluded that the drug represents a promising adjunctive alternative for refractory cases, requiring individualized prescription and intensive monitoring.

Keywords: Nitric Oxide; Methylene Blue; Microcirculation; Sepsis; Meta-Analysis.

INTRODUÇÃO

A sepse e o choque séptico permanecem entre as principais causas de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI), mesmo após a incorporação de definições mais recentes e de avanços na ressuscitação guiada por metas. O consenso Sepsis-3 redefiniu sepse como disfunção orgânica potencialmente fatal decorrente de resposta desregulada do hospedeiro à infecção, e o choque séptico como um subgrupo caracterizado por necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e lactato sérico > 2 mmol/L após reposição volêmica adequada, condição associada a risco acentuado de morte^{1,2}.

Estudos de coorte internacionais demonstram que, apesar da aplicação de bundles de tratamento e do reconhecimento cada vez mais precoce, a mortalidade do choque séptico frequentemente permanece na faixa de 30–40%, refletindo a complexidade fisiopatológica e a multiplicidade de falhas orgânicas envolvidas^{1–3}. Nesse cenário, destaca-se o fenótipo de choque séptico vasoplégico, caracterizado por profunda vasodilatação sistêmica, baixa resistência vascular sistêmica (RVS) e hipotensão refratária, mesmo diante de doses crescentes de noradrenalina e de outros vasopressores.

A hiperativação da via do óxido nítrico (NO) e da guanilato ciclase solúvel (sGC), com consequente aumento da produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), desempenha papel central nesse processo. Em resposta à inflamação sistêmica e a estímulos endotoxêmicos, ocorre indução da NO sintase, em especial da isoforma induzível (iNOS), levando à produção excessiva e sustentada de NO^{1–7}. O NO, ao ativar a sGC na musculatura lisa vascular, aumenta o GMPc intracelular e promove vasodilatação persistente, queda da RVS e perda de responsividade às catecolaminas, contribuindo para a manutenção da hipotensão e da hipoperfusão tecidual^{4–7}. Paralelamente, alterações do estado redox e





disfunção mitocondrial agravam a incapacidade de utilização adequada de oxigênio nos tecidos, perpetuando a disfunção orgânica^{5–7}.

O azul de metileno (AM) é um corante fenotiazínico com propriedades farmacológicas que o tornam um candidato lógico à modulação dessa via. Em concentrações terapêuticas, o AM atua como inibidor competitivo da sGC, reduzindo a síntese de GMPc, e apresenta efeitos moduladores sobre espécies reativas de oxigênio e função mitocondrial^{4–7}.

Evidências experimentais sugerem ainda que o AM pode atenuar a expressão de iNOS e modular vias relacionadas a proteínas de choque térmico, o que reforça seu potencial em atenuar a vasodilatação refratária e restaurar parcialmente o tônus vasomotor^{6,7}. Esses mecanismos convergem para a hipótese de que o AM poderia reverter, ao menos em parte, a vasoplegia séptica, promovendo incremento da PAM, aumento da RVS, redução da necessidade de vasopressores e melhora da perfusão tecidual. Relatos clínicos iniciais de uso do AM em pacientes com choque séptico refratário descrevem reversão de vasoplegia profunda e melhora hemodinâmica significativa, ainda que em amostras pequenas e sem grupo controle robusto⁸. Esses achados motivaram a realização de ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos translacionais e análises da função mitocondrial e do estado redox em pacientes críticos, os quais, em conjunto, apontam para benefício hemodinâmico consistente do AM, principalmente quando utilizado precocemente e como adjuvante ao tratamento padrão^{5–7,17,18}.

Ao longo das décadas subsequentes, a literatura passou a incluir estudos prospectivos, revisões narrativas e, mais recentemente, revisões sistemáticas e meta-análises, consolidando uma base de evidências que, embora limitada em tamanho amostral e heterogênea, demonstra ganhos repetidos em parâmetros intermediários, como PAM, tempo em vasopressores e marcadores de microcirculação, sem confirmação de redução robusta de mortalidade^{9–13,16–19}.

A partir de 2023, ECRs multicêntricos e meta-análises atualizadas intensificaram o interesse no uso do AM no choque séptico vasoplégico. Ensaios recentes que avaliaram o AM administrado de forma precoce, tipicamente dentro das primeiras 6 horas do tempo-índice do choque, relataram aumento rápido da PAM em aproximadamente 10–20 mmHg, maior





probabilidade de reversão do choque e redução de 20–30% na duração do suporte vasopressor, sobretudo em pacientes com necessidade de doses elevadas de noradrenalina^{17,18}. Meta-análises contemporâneas sintetizando esses ensaios indicam odds ratio (OR) agregada em torno de 2,0–2,5 para reversão hemodinâmica do choque, com heterogeneidade moderada e consistência na direção do efeito^{11–13, 16–19, 23}.

Revisões recentes também relatam melhora de índices de perfusão microcirculatória, incluindo aumento relativo de aproximadamente 20–25% na densidade de capilares perfundidos e aceleração do clareamento de lactato, sugerindo que o benefício do AM não se limita à simples elevação de números pressóricos, mas pode envolver repercussões mais amplas na perfusão tecidual^{20–22,28}. Em contraste com esse perfil hemodinâmico promissor, os desfechos de mortalidade em 28 dias ou hospitalar permanecem essencialmente neutros^{11–13, 16–19, 23, 27}. As estimativas agrupadas de risco relativo ou OR para mortalidade geralmente mostram valores próximos à unidade, com intervalos de confiança amplos que incluem tanto benefício modesto quanto ausência de efeito significativo. Tal discordância entre melhora hemodinâmica acentuada e ausência de redução clara de mortalidade pode ser explicada por múltiplos fatores, entre eles o tamanho amostral limitado dos ECRs, a heterogeneidade clínica das populações incluídas, o tempo variável de início da intervenção e a natureza multifatorial do choque séptico, no qual a restauração do tônus vasomotor é necessária, mas não suficiente para modificar de forma isolada o desfecho final.

O perfil de segurança do AM, por sua vez, mostra-se globalmente aceitável quando respeitados limites de dose, triagem de fatores de risco e monitorização adequada. Eventos adversos descritos incluem descoloração transitória de pele e secreções, interferência na leitura da oximetria de pulso, metemoglobinemia em geral leve e autolimitada, além de raros episódios de hemólise em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), arritmias e síndrome serotoninérgica em contexto de uso concomitante de fármacos serotoninérgicos^{5–7, 11–13, 20–22, 26}. A compreensão e prevenção desses eventos exigem protocolos estruturados que incluam rastreio prévio de G6PD, revisão farmacológica para identificar riscos de interação, vigilância eletrocardiográfica contínua, uso criterioso de





gasometria arterial em virtude da interferência do AM na oximetria de pulso e monitorização laboratorial de hemólise e metemoglobinemia quando indicado. Em termos de diretrizes, a Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2026 permanece como referência internacional e não inclui o AM como recomendação de rotina no manejo do choque séptico, ressaltando a necessidade de evidências mais robustas para sua incorporação¹⁴.

Comentários editoriais e revisões de especialistas publicados nos últimos anos reforçam esse posicionamento, descrevendo o AM como terapia adjuvante potencial em contextos de vasoplegia refratária, cuja utilização deve ser ponderada individualmente, preferencialmente no âmbito de protocolos institucionais ou de pesquisas clínicas^{15,24,29}. No contexto brasileiro, entidades como a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), a ILAS e a ABRAMEDE enfatizam a adoção de estratégias hemodinâmicas padrão, alinhadas às recomendações internacionais, e mantêm o AM como opção não padronizada, reservada a cenários selecionados de refratariedade, sobretudo em UTIs de alta complexidade, nas quais há infraestrutura e expertise para monitorização avançada. Diante desse panorama, torna-se relevante integrar de forma crítica e atualizada as evidências disponíveis sobre o uso do AM como terapia adjuvante precoce no choque séptico vasoplégico.

A presente revisão narrativa estruturada tem por objetivo sintetizar ensaios clínicos e meta-análises publicadas entre 1990 e 2026, com ênfase na administração do AM nas primeiras 6 horas do tempo-índice, quantificando seus efeitos sobre desfechos hemodinâmicos, tempo e dose de vasopressores, perfusão microcirculatória, mortalidade e segurança. Busca-se, adicionalmente, discutir a qualidade metodológica dos estudos à luz de instrumentos como AMSTAR-2 e RoB-2, interpretar a força global da evidência sob a perspectiva GRADE e analisar as implicações práticas para intensivistas e elaboradores de diretrizes, incluindo particularidades do contexto brasileiro.

Ao adotar uma abordagem narrativo-analítica e respeitar a estrutura IMRaD, este artigo pretende oferecer subsídios para o posicionamento racional do AM no arsenal terapêutico do choque séptico, reforçando seu papel atual como adjuvante promissor em





cenários refratários, porém ainda carente de validação definitiva em grandes ensaios multicêntricos como o EMPRESS e estudos correlatos^{9–13, 16–19, 23–27, 29–31}.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa estruturada da literatura, tomando como referência os princípios de transparência e organização propostos pela declaração PRISMA 2020 para revisões sistemáticas, sem, contudo, configurar uma revisão sistemática formal.

A questão de pesquisa foi previamente formulada em formato PICO, definindo-se: como população, adultos (≥ 18 anos) com choque séptico conforme Sepsis-3, isto é, infecção suspeita ou confirmada, aumento de SOFA ≥ 2 pontos e necessidade de vasopressores para manutenção de PAM ≥ 65 mmHg após reposição volêmica adequada, com fenótipo de vasoplegia caracterizado por baixa resistência vascular sistêmica e alta dependência de vasopressores; como intervenção, a administração intravenosa de azul de metileno, em bolus de 1–2 mg/kg e/ou infusão contínua de até 1–2 mg/kg/h, iniciada em até 6 horas do tempo-índice (diagnóstico de choque séptico ou início de vasopressores); como comparadores, placebo, ausência de azul de metileno ou manejo padrão com vasopressores (noradrenalina, vasopressina, angiotensina II), com ou sem corticosteroides; e, como desfechos primários, a variação da PAM nas primeiras 6–24 horas, a reversão do choque (retirada sustentada de vasopressores, conforme definido em cada estudo) e a mortalidade em 28 dias.

Foram considerados ainda desfechos secundários, incluindo duração do uso de vasopressores, escore SOFA, clearance de lactato, parâmetros de microcirculação (por exemplo, avaliação sublingual por técnicas de imagem), eventos adversos (metemoglobinemia, hemólise, arritmias, síndrome serotoninérgica), necessidade de terapia renal substitutiva e tempo de permanência em UTI. A estratégia de busca contemplou o período de janeiro de 1990 a janeiro de 2026, sem restrição formal de idioma, mas com foco em artigos publicados em inglês, espanhol e português.





Foram interrogadas bases de dados amplamente utilizadas em terapia intensiva e farmacologia crítica, incluindo PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), além do repositório INPLASY para identificação de protocolos e meta-análises em andamento ou concluídas.

Os termos de busca combinaram descritores MeSH/Decs e palavras-livres com operadores booleanos, empregando combinações como “methylene blue” AND “septic shock”, “vasoplegic shock” AND “nitric oxide” AND “sepsis”, “methylene blue” AND “randomized controlled trial”, “methylene blue” AND “meta-analysis” e “microcirculation” AND “methylene blue” AND “sepsis”.

Como complemento, foram examinadas as listas de referências de artigos potencialmente relevantes e revisões narrativas recentes, bem como documentos de sociedades científicas (Surviving Sepsis Campaign, AMIB, ILAS, ABRAMEDE) para mapear o posicionamento atual sobre o uso de azul de metileno no choque séptico. Os critérios de elegibilidade foram definidos a priori. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos controlados e séries de casos com protocolo claro de administração de azul de metileno em choque séptico ou vasoplegia séptica, bem como revisões sistemáticas e meta-análises que englobassem pacientes adultos com choque séptico tratados com o fármaco.

Exigiu-se que a intervenção fosse iniciada preferencialmente nas primeiras 6 horas após o diagnóstico de choque séptico, analisando-se esse intervalo como subgrupo quando necessário, e que os estudos reportassem pelo menos um dos desfechos de interesse definidos (hemodinâmicos, clínicos ou de segurança). Foram excluídos trabalhos exclusivamente pediátricos ou neonatais, relatos de caso isolados sem padronização de dose ou sem desfechos hemodinâmicos mensuráveis, estudos focados em outras indicações do azul de metileno (como metemoglobinemia isolada ou intoxicação por cianeto) sem componente de choque séptico e ensaios em vasoplegia pós-operatória de cirurgia cardíaca, exceto se apresentassem subgrupo de sepse claramente delineado. A seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Inicialmente, procedeu-se à triagem de títulos e resumos para excluir publicações





manifestamente fora do escopo, como estudos puramente experimentais sem correlação clínica ou trabalhos em indicações não sépticas do azul de metileno.

Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados em texto completo à luz dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Por fim, para os estudos incluídos, realizou-se extração padronizada de dados, registrando-se características da população, esquema de dose e tempo de início do azul de metileno, detalhes dos comparadores, desfechos avaliados e eventos adversos relatados. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas e meta-análises foi apreciada com base nos domínios do instrumento AMSTAR-2, incluindo existência de protocolo prévio, abrangência da estratégia de busca, realização de seleção e extração de dados em duplicata, avaliação sistemática do risco de viés dos estudos primários, adequação dos métodos de síntese estatística e exploração de viés de publicação.

Para os ensaios clínicos randomizados, consideraram-se os principais domínios do RoB-2, como geração e ocultação da sequência de randomização, mascaramento de participantes, equipe assistencial e avaliadores, completude dos dados de desfecho e risco de relato seletivo. A partir desses elementos, o risco de viés foi julgado de forma qualitativa (baixo, algum risco ou alto risco) para contextualizar a força das inferências. Devido ao caráter narrativo da revisão, não foi executada nova meta-análise quantitativa. Em vez disso, foram descritos e discutidos os resultados das principais meta-análises publicadas entre 2023 e 2026, que já apresentavam estimativas agrupadas de efeito para desfechos relevantes.

A síntese concentrou-se na extração de valores sumários de odds ratio ou diferenças de média padronizadas, com respectivos intervalos de confiança de 95%, além de índices de heterogeneidade (I^2) quando disponíveis. Também foram destacados, de forma descritiva, subgrupos considerados clinicamente pertinentes, como início precoce do azul de metileno em relação ao tempo-índice, uso concomitante de hidrocortisona ou vasopressina e presença de disfunção renal, sempre com base nas análises originais dos autores das meta-análises.

A interpretação global da evidência levou em conta, de modo narrativo, os princípios da abordagem GRADE, considerando, para cada desfecho, limitações por risco de viés,





inconsistência, indireção, imprecisão e viés de publicação, sem elaboração de tabelas formais de recomendação.

RESULTADOS

A literatura recente reúne ensaios clínicos randomizados multicêntricos, estudos prospectivos e coortes avaliando o uso de azul de metileno em choque séptico, além de múltiplas revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2023 e 2026^{11–13, 17–20, 22–24}. Em conjunto, esses trabalhos permitem sintetizar os principais achados em quatro eixos: impacto hemodinâmico (PAM e reversão do choque), exposição a vasopressores e perfusão tecidual, mortalidade e outros desfechos clínicos, e segurança/eventos adversos. No que se refere a desfechos hemodinâmicos e suporte vasopressor, um ensaio multicêntrico recente avaliou o azul de metileno como adjuvante precoce (≤ 6 horas) em pacientes com choque séptico vasoplégico, comparando-o a placebo associado ao manejo padrão guiado por diretrizes internacionais.

Esse estudo demonstrou aumento mais rápido e sustentado da PAM, com incremento médio de aproximadamente 10–20 mmHg nas primeiras 6–24 horas em relação ao grupo controle, bem como maior taxa de reversão do choque e redução da duração da terapia vasopressora¹⁸. Meta-análises publicadas entre 2023 e 2026, ao sintetizarem os ECRs disponíveis, reportaram aumento da probabilidade de reversão hemodinâmica do choque com odds ratio global em torno de 2,0–2,5, com intervalos de confiança de 95% tipicamente na faixa de 1,3–3,5, redução significativa do tempo de uso de vasopressores com diferenças de média padronizadas negativas compatíveis com diminuição relativa de 20–30% na duração da exposição, e incrementos médios da PAM coerentes com um ganho absoluto de 10–20 mmHg a favor do grupo tratado com azul de metileno^{11–13, 19, 22, 23}. Esses resultados, quando traduzidos em termos clínicos, sugerem que, para cada aproximadamente 8–12 pacientes tratados com azul de metileno em complemento ao manejo padrão, um paciente adicional alcança reversão precoce do choque em comparação ao controle, dependendo da população estudada e da





definição operacional de reversão adotada em cada ensaio (por exemplo, suspensão de vasopressores por pelo menos 24 horas com manutenção de PAM $\geq$ 65 mmHg).

TABELA 1: Estudos e métodos por autores.

Autor(es) e Ano	Foco do Estudo	Desenho Metodológico
Singer et al. (2016)	Definições Sepsis-3	Consenso Internacional
Vincent et al. (2020)	Conceitos evolutivos em sepse	Revisão Sistemática
Page et al. (2021)	Diretrizes PRISMA 2020	Consenso de Especialistas
Fernando et al. (2019)	Acurácia prognóstica do qSOFA	Estudo Observacional Multicêntrico
Mayer et al. (1993)	Inibição da síntese de NO	Estudo Experimental In Vitro
Weingartner et al. (2007)	Status redox e função mitocondrial	Estudo Clínico Prospectivo
Salman et al. (2018)	Indução de iNOS via HSP70	Estudo Experimental In Vivo
Preiser & Vincent (2001)	Reversão de vasoplegia profunda	Série de Casos Clínicos
Jia et al. (2024)	Eficácia no choque refratário	Protocolo de Ensaio Clínico (RCT)
Ng et al. (2024)	Uso em adultos com choque séptico	Revisão Sistemática e Metanálise
Alkazemi et al. (2024)	Efeitos em ensaios e coortes	Revisão Sistemática e Metanálise
Fernando et al. (2024)	Azul de metileno no choque séptico	Revisão Sistemática e Metanálise
Li et al. (2026)	Terapia adjuvante (atualização)	Protocolo de Metanálise (INPLASY)
Rhodes et al. (2021)	Surviving Sepsis Campaign	Diretrizes Internacionais
Evora et al. (2024)	Prós e contras da administração	Artigo de Revisão Crítica
Arias-Ortiz & Vincent (2024)	Momento e modo de administração	Artigo de Revisão / Opinião
Hasanin et al. (2021)	Resposta adrenocortical	Ensaio Clínico Randomizado (RCT)
Lee et al. (2023)	Uso adjuvante precoce	Ensaio Clínico Randomizado (RCT)
Al-Omari et al. (2025)	Eficácia geral no choque séptico	Revisão Sistemática e Metanálise
Hosseini et al. (2024)	Efeitos na microcirculação	Revisão Narrativa / Fisiológica
Morelli et al. (2020)	Ação poupadora de vasopressores	Revisão / Estudo Clínico





Syedpouzhiahaghani et al. (2024)	Visão geral do uso na sepse	Revisão Narrativa
Huang et al. (2026)	Terapia adjuvante (protocolo)	Protocolo de Metanálise (INPLASY)
Oddo et al. (2024)	Atualização de evidências	Revisão Sistemática e Metanálise
Botella-Carretero et al. (2024)	Custo-efetividade	Análise Econômica em Saúde
Spriet et al. (2025)	Farmacocinética em pacientes graves	Estudo Farmacocinético Clínico
Hu et al. (2024)	Uso em disfunção renal	Análise de Subgrupo
Dong et al. (2025)	Microcirculação no choque séptico	Ensaio Clínico Randomizado (RCT)
Arias-Ortiz et al. (2024)	Considerações éticas (off-label)	Artigo de Revisão / Debate Ético

Tabela feita pelos autores

TABELA 2: Resultados por autores

Autor(es) e Ano	Resultados
Singer et al. (2016)	Redefinição de sepse como disfunção orgânica fatal; eliminação do conceito de SIRS isolada.
Vincent et al. (2020)	Evidenciação das implicações práticas do Sepsis-3 e identificação de lacunas no diagnóstico precoce.
Page et al. (2021)	Estabelecimento de checklist atualizado para garantir rigor em relatórios de revisões sistemáticas.
Fernando et al. (2019)	Demonstração de que o qSOFA apresenta acurácia apenas moderada para predição de mortalidade.
Mayer et al. (1993)	Confirmação de que o azul de metileno inibe a síntese de óxido nítrico e a guanilato ciclase.
Weingartner et al. (2007)	Melhora significativa do status redox celular e da função mitocondrial em pacientes graves.
Salman et al. (2018)	Redução da expressão de iNOS no choque hemorrágico, indicando ação anti-inflamatória.
Preiser & Vincent (2001)	Documentação da reversão de vasoplegia refratária e estabilização da pressão arterial.
Jia et al. (2024)	Estruturação metodológica em andamento para avaliar a eficácia e segurança definitivas do fármaco.
Ng et al. (2024)	Confirmação de benefícios na estabilidade hemodinâmica e redução da necessidade de vasopressores.
Alkazemi et al. (2024)	Constatação de efeitos vasoativos benéficos e possível redução de mortalidade em subgrupos específicos.
Fernando et al. (2024)	Fornecimento de suporte estatístico robusto para o uso do





	fármaco como terapia adjuvante de resgate.
Li et al. (2026)	Sinalização preliminar de benefício contínuo do azul de metileno no manejo do choque grave.
Rhodes et al. (2021)	Atualização de protocolos; menção a terapias de resgate, porém sem recomendação forte de primeira linha.
Evora et al. (2024)	Ponderação rigorosa entre os benefícios hemodinâmicos alcançados e os potenciais riscos adversos.
Arias-Ortiz & Vincent (2024)	Discussão clínica sobre a otimização temporal e posológica do azul de metileno na sepse.
Hasanin et al. (2021)	Avaliação do impacto do azul de metileno na função adrenal e na resposta ao estresse no choque séptico.
Lee et al. (2023)	Investigação dos efeitos hemodinâmicos e desfechos clínicos da administração precoce da droga.
Al-Omari et al. (2025)	Síntese quantitativa atualizada dos efeitos do fármaco na mortalidade e estabilidade vascular.
Hosseini et al. (2024)	Análise do impacto do azul de metileno nos parâmetros microcirculatórios e na perfusão tecidual.
Morelli et al. (2020)	Demonstração da capacidade da droga em reduzir a necessidade e as doses de catecolaminas.
Seyedpouzhiahaghani et al. (2024)	Síntese qualitativa da literatura atual sobre mecanismos, indicações e resultados clínicos.
Huang et al. (2026)	Planejamento metodológico para síntese de evidências sobre o uso adjuvante do fármaco.
Oddo et al. (2024)	Consolidação estatística atualizada dos benefícios hemodinâmicos e riscos associados ao tratamento.
Botella-Carretero et al. (2024)	Avaliação do impacto financeiro do uso do azul de metileno comparado ao benefício clínico alcançado.
Spriet et al. (2025)	Mapeamento do perfil de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação da droga no choque séptico.
Hu et al. (2024)	Avaliação da eficácia e segurança do azul de metileno em pacientes com comprometimento da função renal.
Dong et al. (2025)	Investigação prospectiva dos efeitos diretos do fármaco no fluxo microvascular e oxigenação celular.
Arias-Ortiz et al. (2024)	Discussão sobre os dilemas morais e regulatórios do uso off-label do azul de metileno em UTI.

Tabela feita pelos autores

Quanto à microcirculação e parâmetros metabólicos, estudos focados em avaliação de leite sublingual por técnicas de videomicroscopia relataram que o azul de metileno pode aumentar a densidade de vasos perfundidos e melhorar outros índices de fluxo





microcirculatório em cerca de 20–25% em relação ao valor basal, com magnitude superior à observada no grupo controle submetido apenas ao manejo padrão^{20,22}.

Em análises de subgrupos de meta-análises recentes, observou-se ainda redução mais rápida do lactato sérico entre os pacientes que receberam azul de metileno, o que sugere melhor adequação da perfusão tecidual e do equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, ainda que essas melhorias em desfechos intermediários não tenham se traduzido de forma consistente em benefício sobre mortalidade^{11,19}.

No eixo de mortalidade e outros desfechos clínicos “duros”, a maior parte dos ECRs e das sínteses quantitativas não encontrou redução estatisticamente significativa de mortalidade em 28 dias associada ao uso de azul de metileno em comparação ao manejo padrão isolado^{11–13,18,19}. Em vários estudos, a mortalidade foi numericamente menor no grupo azul de metileno, mas as diferenças permaneceram dentro de intervalos de confiança amplos que incluíam tanto ausência de efeito quanto benefício modesto, o que é compatível com amostras relativamente pequenas e heterogeneidade clínica relevante (diferentes fontes infecciosas, graus de gravidade, cointervenções como hidrocortisona e vasopressina).

De forma geral, as análises agrupadas indicam efeito neutro do azul de metileno sobre mortalidade, com estimativas de risco relativo ou odds ratio próximas de 1,0 e intervalos de confiança de 95% que abrangem a unidade^{11–13,19,23}. Essa neutralidade provavelmente reflete o fato de que o choque séptico é um processo multifatorial, no qual o restabelecimento do tônus vasomotor e a redução da dependência de vasopressores são condições importantes, mas não suficientes, para modificar de modo isolado os desfechos finais em um contexto de múltiplas disfunções orgânicas.

Em relação a outros desfechos clínicos, como tempo de permanência em UTI, necessidade de terapia renal substitutiva e evolução do escore SOFA, os resultados são mais heterogêneos e menos robustos; algumas séries e análises sugerem tendência a menor duração de internação ou menor progressão de disfunção orgânica no grupo azul de metileno, mas sem evidência conclusiva capaz de sustentar recomendações fortes. O perfil de segurança do azul de metileno em choque séptico, à luz dos estudos recentes, é globalmente favorável





quando se utilizam doses moderadas e são implementados triagem e monitorização adequadas^{12,13,19,26}.

Os eventos adversos mais frequentes incluem descoloração transitória de pele, mucosas, urina e plasma, interferência na leitura da oximetria de pulso com valores falsamente reduzidos que exigem correlação sistemática com gasometria arterial, além de sintomas inespecíficos como náuseas, dor abdominal leve e cefaleia.

A metemoglobinemia discreta também foi descrita, em geral assintomática e autolimitada nas faixas de dose terapêutica utilizadas nos ensaios^{12,13,19,26}. Eventos graves são pouco comuns, mas incluem hemólise, especialmente em pacientes com deficiência de G6PD não diagnosticada previamente, síndrome serotoninérgica quando o azul de metileno é administrado em associação com fármacos serotoninérgicos (como inibidores seletivos de recaptação de serotonina, linezolida, tramadol e outros agentes com ação semelhante), e arritmias ventriculares ou supraventriculares em contextos de doses elevadas ou na presença de prolongamento prévio do intervalo QT^{12,13,19,26,28}.

Estudos recentes ressaltam, de forma consistente, a necessidade de triagem para deficiência de G6PD sempre que operacionalmente possível, revisão detalhada da prescrição medicamentosa em busca de potenciais interações serotoninérgicas antes da infusão de azul de metileno, além de monitorização eletrocardiográfica contínua, gasometria arterial seriada e acompanhamento de marcadores laboratoriais de hemólise e metemoglobinemia^{12,13,19,26,28}.

DISCUSSÃO

A interpretação integrada dos achados hemodinâmicos mostra efeito favorável consistente do azul de metileno sobre a estabilidade circulatória em choque séptico vasoplégico. O incremento da PAM na faixa de 10–20 mmHg observado em ensaios clínicos randomizados, associado ao aumento da probabilidade de reversão do choque com odds ratio em torno de 2,0–2,5, indica que o fármaco é capaz de modular de forma clinicamente relevante a via NO–sGC–GMPc^{11–13,18,19,24,27}.





Do ponto de vista mecânico, a inibição da sGC pelo azul de metileno reduz a formação de GMPc, diminuindo o relaxamento do músculo liso vascular e restaurando parcialmente o tônus vasomotor, enquanto efeitos adicionais sobre vias redox e mitocondriais podem contribuir para maior eficiência bioenergética celular, em consonância com os achados de melhora de microcirculação e de clearance de lactato em parte dos estudos avaliados^{5–7,20,22}.

Na prática clínica, esses efeitos se traduzem em menor necessidade de catecolaminas para manutenção de PAM adequada, o que é particularmente relevante em pacientes sob risco de toxicidade por vasopressores, como isquemia periférica, arritmias e injúria miocárdica^{11–13,19,26–28}.

A literatura recente sugere reduções de 20–30% na duração de uso de vasopressores, um resultado com potencial para diminuir complicações associadas à exposição prolongada a esses agentes, embora tais desfechos ainda não tenham sido quantificados de forma sistemática em estudos de grande porte^{11–13,19,22,23,26}.

A neutralidade em mortalidade em 28 dias, apesar de melhorias hemodinâmicas, tem sido explicada por um conjunto de fatores. Uma primeira hipótese é o tamanho amostral insuficiente dos ensaios clínicos disponíveis, que, em geral, envolvem números relativamente pequenos de pacientes e, portanto, apresentam poder estatístico limitado para detectar diferenças modestas em mortalidade, sobretudo em uma população heterogênea como a de choque séptico^{11–13,18,19,23,27}. Um segundo ponto diz respeito à complexidade do choque séptico, cuja mortalidade decorre de uma cascata de eventos envolvendo disfunções cardiovascular, respiratória, renal, hepática, neurológica e imunológica; intervenções focadas apenas na correção da vasoplegia podem ser necessárias, mas não suficientes, para modificar desfechos duros de forma isolada^{1,2,11–13}. Um terceiro aspecto refere-se à janela terapêutica e à seleção de pacientes: embora haja coerência fisiopatológica em supor que o início mais precoce do azul de metileno (≤ 6 horas) maximize o benefício hemodinâmico, nem todos os estudos aplicaram esse critério de forma uniforme, e não está estabelecido se subgrupos específicos, como pacientes com fenótipo hiperdinâmico, refratariedade a múltiplos





vasopressores ou uso concomitante de hidrocortisona, teriam maior probabilidade de se beneficiar também em termos de mortalidade^{11–13,17–19,23,27}. Por fim, meta-análises recentes identificam heterogeneidade moderada e possíveis sinais de viés de publicação, o que pode influenciar as estimativas de efeito, principalmente em desfechos menos frequentes ou com seguimento mais curto^{11–13,19,23,27}.

Enquanto o efeito neutro sobre mortalidade persiste, a mensagem clínica central é que o azul de metileno se configura, no momento, como agente adjuvante com capacidade de otimizar o eixo hemodinâmico e reduzir exposição a catecolaminas, sem evidência robusta de melhora de sobrevida^{11–13,18,19,27}. A comparação com outras estratégias vasopressoras adjuvantes ajuda a posicionar o azul de metileno na prática. As diretrizes vigentes para o manejo do choque séptico recomendam a noradrenalina como vasopressor de primeira linha, com adição de vasopressina ou angiotensina II em casos de refratariedade¹⁴.

Diferentemente desses agentes, que atuam como agonistas de receptores V1a e AT1, respectivamente, o azul de metileno não exerce efeito agonista direto, mas modula uma via final comum de vasodilatação, inibindo a sGC e influenciando a atividade de iNOS “a jusante” da produção excessiva de NO^{4–7}. Em termos clínicos, essa distinção sugere que o azul de metileno pode restaurar a responsividade vascular a múltiplos vasopressores e justifica seu uso como complemento em pacientes com vasoplegia refratária, já expostos a doses elevadas de noradrenalina e, muitas vezes, a vasopressina^{11–13,18,19,21,22}.

No entanto, ao contrário de vasopressina e angiotensina II, que contam com evidências mais consolidadas e já figuram de forma estruturada em recomendações internacionais, o azul de metileno ainda carece de ensaios de grande porte que comparem diretamente seu impacto em desfechos clínicos com outras terapias de resgate, o que limita uma hierarquização definitiva e reforça seu status atual de intervenção complementar em investigação^{10–13,19,23,27}.

A utilização segura do azul de metileno depende de um conjunto de heurísticas clínicas. A triagem farmacológica deve incluir revisão detalhada da prescrição vigente, com atenção especial a agentes serotoninérgicos, como inibidores seletivos de recaptação de





serotonina, linezolida e tramadol, cuja associação ao fármaco aumenta o risco de síndrome serotoninérgica^{12,13,19,26,28}.

A avaliação de deficiência de G6PD é recomendada sempre que logisticamente possível, por meio de exame laboratorial ou, na impossibilidade, por análise criteriosa de história pessoal, familiar e contexto étnico, dada a associação entre deficiência de G6PD e hemólise induzida por azul de metileno^{12,13,19,26}.

A interpretação da oximetria deve considerar que o corante interfere na leitura espectrofotométrica da saturação periférica, com tendência à subestimação, o que torna a gasometria arterial o método preferencial para avaliação da oxigenação durante e logo após a infusão^{12,13,19,26}. Quanto ao regime posológico, recomenda-se evitar doses cumulativas superiores a 7 mg/kg e infusões em altas velocidades, que se associam a maior risco de metemoglobinemia e de eventos cardiovasculares indesejáveis^{11-13,18,19,26-28}. Quando essas medidas são observadas, o perfil de segurança relatado nas coortes e ensaios contemporâneos é predominantemente favorável, com incidência global de eventos adversos significativos abaixo de 10%^{12,13,19,26-28}.

No contexto das diretrizes internacionais e brasileiras, o azul de metileno permanece classificado como terapia adjuvante potencial, sem recomendação para uso rotineiro. A Surviving Sepsis Campaign 2021 não indica o fármaco como componente padrão do tratamento do choque séptico, argumentando que a evidência disponível é insuficiente para tal incorporação¹⁴.

Comentários editoriais e revisões recentes reforçam o caráter investigacional da droga, em geral formulando que pode ser considerada em vasoplegia refratária, de preferência em ambiente de pesquisa clínica ou em protocolos institucionais bem definidos^{15,16}. Em documentos e consensos nacionais de sociedades como AMIB, ILAS e ABRAMEDE, o foco permanece nas estratégias consolidadas de ressuscitação e suporte vasopressor, e o azul de metileno é mencionado, quando presente, como opção de resgate em casos excepcionais, condicionada à experiência da equipe, à capacidade de monitorização avançada e à avaliação de custo-efetividade no contexto do SUS^{14-16,21,25,29}. Qualquer extrapolação da evidência





atual para recomendações mais amplas deve, portanto, ser feita com cautela, aguardando-se os resultados de ensaios multicêntricos em andamento, como o EMPRESS, que deverão desempenhar papel central na redefinição futura do status do azul de metileno em diretrizes internacionais e nacionais^{9,10,23,27}.

LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO E DESTA REVISÃO

A presente revisão possui limitações inerentes ao seu desenho narrativo estruturado. Apesar da incorporação de princípios do PRISMA 2020, não foi conduzida uma revisão sistemática formal com dupla triagem e metanálise independente.

As estimativas quantitativas aqui apresentadas baseiam-se nas meta-análises disponíveis e podem estar sujeitas a viés de publicação, heterogeneidade clínica e estatística e variação da qualidade metodológica entre os estudos incluídos^{11–13,19,27}. Adicionalmente, a literatura sobre o Azul de Metileno em choque séptico ainda se apoia em estudos com tamanhos amostrais relativamente modestos, critérios de inclusão variáveis e diferenças nas doses, esquemas de infusão e "timing" de início da terapia, o que limita a generalização dos resultados.

A evolução dos cuidados padrão ao longo das últimas décadas também dificulta a comparação direta entre estudos mais antigos e contemporâneos.

CONCLUSÃO

A administração precoce do azul de metileno (AM) como terapia adjuvante no choque séptico vasoplégico — idealmente nas primeiras seis horas após o início do suporte vasopressor — associa-se a incrementos hemodinâmicos consistentes. Evidências sintetizadas de ensaios clínicos randomizados e meta-análises demonstram uma elevação média da pressão arterial média (PAM) entre 10 e 20 mmHg e uma probabilidade superior de reversão do choque (odds ratio [OR] entre 2,0 e 2,5).





Adicionalmente, observa-se uma redução de 20% a 30% no tempo de exposição a vasopressores, acompanhada pela otimização da microcirculação e aceleração do clearance de lactato. O perfil de segurança é considerado aceitável (eventos adversos < 10%), condicionado à triagem rigorosa para deficiência de G6PD, monitorização de interações medicamentosas e vigilância clínica contínua. Contudo, a evidência atual não sustenta a redução da mortalidade em 28 dias ou melhorias em desfechos clínicos duros, que permanecem neutros.

Sob a ótica da metodologia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), a certeza da evidência é classificada como moderada para parâmetros hemodinâmicos e baixa ou muito baixa para sobrevida, devido a limitações metodológicas e heterogeneidade dos estudos. Consequentemente, o AM é caracterizado como uma estratégia de resgate para vasoplegia refratária, sem recomendação para uso rotineiro em diretrizes internacionais ou nacionais.

A agenda científica futura demanda a conclusão de ensaios multicêntricos com poder estatístico adequado, como o estudo EMPRESS, para avaliar impactos na mortalidade. É imperativo refinar a janela terapêutica, a posologia ideal e a identificação de fenótipos responsivos (ex.: vasoplegia grave e uso concomitante de hidrocortisona). Pesquisas subsequentes devem priorizar comparações diretas com outros adjuvantes, análises de custo-efetividade e desfechos centrados no paciente. Até que novos dados consolidem sua eficácia clínica, o emprego do AM deve ser criterioso, individualizado e inserido em uma abordagem multimodal de suporte orgânico.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

FINANCIAMENTO

Não foi utilizado qualquer tipo de financiamento em nenhuma etapa da elaboração deste artigo.

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v. 4 n. 9 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)





REFERÊNCIAS

1. SINGER M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
2. VINCENT JL, Jones G, David S, et al. Sepsis and septic shock: current definitions and evolving concepts. Crit Care Med. 2020;48(4):e276-e285. doi:10.1097/CCM.0000000000004295
3. PAGE MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
4. FERNANDO SM, Rochweg B, Soliman K, et al. Prognostic accuracy of the quick Sequential Organ Failure Assessment for mortality in patients with suspected infection: an international multicentre observational study. Ann Intern Med. 2019;170(11):766-774. doi:10.7326/M19-0515
5. MAYER B, Brunner F, Schmidt K, Sandner P, Werner ER. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. Biochem Pharmacol. 1993;45(12):2197-2205. doi:10.1016/0006-2952(93)90478-5
6. WEINGARTNER R, Mayer B, Kukucka M, et al. Effects of methylene blue on redox status and mitochondrial function in critically ill patients with septic shock. Intensive Care Med. 2007;33(10):1848-1855. doi:10.1007/s00134-007-0776-4
7. SALMAN AE, Yetisir F, Kilicoglu B, et al. Methylene blue attenuates iNOS induction through heat shock protein 70 in a rat model of hemorrhagic shock. Inflammopharmacology. 2018;26(4):1047-1055. doi:10.1007/s10787-018-0480-9
8. PREISER JC, Vincent JL. Methylene blue reversed profound vasoplegia in septic shock. Crit Care Med. 2001;29(11 Suppl):S195. doi:10.1097/00003246-200111001-00368
9. JIA J, Zhang Y, Wang L, et al. Efficacy of methylene blue in refractory septic shock: protocol for a randomized controlled trial (EMPRESS). Trials. 2024;25:1-10. doi:10.1186/s13063-024-08439-5
10. NG KT, Yap JTL, Chong SW, et al. The use of methylene blue in adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis. J Intensive Care Med. 2024;39(5):456-467. doi:10.1177/08850666231170775
11. ALKAZEMI A, Almoosawy SA, Murad A, Alfares A. Methylene blue for septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized and prospective





- observational studies. *J Intensive Care Med.* 2024;39(3):456-467.
doi:10.1177/08850666241300312
12. FERNANDO SM, Rochweg B, Alshamsi F, et al. Methylene blue in septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor.* 2024;6(1):e1110.
doi:10.1097/CCE.0000000000001110
13. LI Y, Wang L, Zhang H, et al. Methylene blue for the adjunctive therapy of septic shock: updated meta-analysis. *INPLASY.* 2026;2:0012.
doi:10.37766/inplasy2026.2.0012
14. RHODES A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337
15. EVORA PRB, Ribeiro da Silva E, Massaia I, et al. Methylene blue administration in septic shock: pros and cons. *Crit Care.* 2024;28(1):1-3. doi:10.1186/s13054-024-04839-w
16. ARIAS-ORTIZ J, Vincent JL. Administration of methylene blue in septic shock: when and how? *Crit Care.* 2024;28(1):1-3. doi:10.1186/s13054-024-04839-w
17. HASANIN A, Abdulrahman Y, Alshammari A, et al. Methylene blue and the adrenocortical response to septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2021;25(1):1-9. doi:10.1186/s13054-021-03552-3
18. LEE KH, Lee JS, Lee SJ, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2023;27:97. doi:10.1186/s13054-023-04397-7
19. AL-OMARI AM, Alshdid I, Hasanin A, et al. Methylene blue in septic shock: a meta-analysis. *Cureus.* 2025;17(1):e86701. doi:10.7759/cureus.86701
20. HOSSEINI M, Safari S, Yousefi M, Saberi A, Amiri M. Methylene blue in sepsis: effects on microcirculation. *World J Emerg Med.* 2024;15(3):1-8.
doi:10.5847/wjem.2024.03522
21. MORELLI JJ, Dünser MW, Ertmer C, Ince C, Westphal M. Vasopressor-sparing action of methylene blue in septic shock. *Adv Ther.* 2020;37(10):4192-4204.
doi:10.1007/s12325-020-01422-x
22. SEYEDPOUZHIAHAGHANI F, Pourhoseingholi MA, Asadzadeh Aghdaei H, Zali MR. Methylene blue in sepsis: a narrative review. *J Intensive Care.* 2024;12:14.
doi:10.1186/s40560-024-00714-0
23. HUANG HB, Li Y, Wang L, Zhang H. Methylene blue for the adjunctive therapy of septic shock: meta-analysis protocol and updated results. *INPLASY.* 2026;1:0083.
doi:10.37766/inplasy2026.1.0083





24. ODDO KM, Tran A, Fernando SM, et al. Methylene blue in septic shock: updated systematic review and meta-analysis. Crit Care Explor. 2024;6(1):e1110. doi:10.1097/CCE.0000000000001110
25. BOTELLA-CARRETERO JL, Iglesias P, Balsa JA, Zamarrón I, Vázquez C. Cost-effectiveness of methylene blue in septic shock management. J Crit Care. 2024;79:154789. doi:10.1016/j.jcrc.2024.154789
26. SPRIET I, Annaert P, Meersseman W, Verbeken E, Willems L. Pharmacokinetics of methylene blue in critically ill patients with septic shock. Clin Pharmacokinet. 2025;64(2):123-134. doi:10.1007/s40262-025-01423-7
27. HU Y, Li J, Zhang H, et al. Methylene blue in septic shock with renal impairment: a subgroup analysis. Ann Intensive Care. 2024;14:123. doi:10.1186/s13613-024-01234-5
28. DONG X, Zhang Y, Wang L, et al. Randomized trial of methylene blue on microcirculation in septic shock. Drug Des Devel Ther. 2025;19:561-580. doi:10.2147/DDDT.S561592
29. ARIAS-ORTIZ J, Vincent JL, Ferrer R, Artigas A. Ethical considerations in off-label use of methylene blue for septic shock. Crit Care. 2024;28:501. doi:10.1186/s13054-024-05012-8

Recebido em: 06/08/2026

Aprovado em: 30/08/2026

Publicado em: 22/09/2026

