



CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES – CFP
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA – UACV
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

MIRNA CARNEIRO REIS

VITAMINA C NO CHOQUE SÉPTICO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

Orientador: Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

CAJAZEIRAS, PB

2024

MIRNA CARNEIRO REIS

**VITAMINA C NO CHOQUE SÉPTICO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Artigo apresentado como Trabalho de conclusão de Curso (TCC), ao curso de Bacharelado em Medicina, da Unidade Acadêmica de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

CAJAZEIRAS/PB

2024

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação -(CIP)

R375v Reis, Mirna Carneiro.
Vitamina C no choque séptico: uma revisão sistemática / Mirna Carneiro Reis. - Cajazeiras, 2024.
23f. : il.
Bibliografia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias.
Artigo (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2024.

1. Vitamina C. 2. Choque séptico. 3. Sepse. 4. Sobrevida. I. Farias, Maria do Carmo Andrade Duarte de. II. Título.

UFCG/CFP/BS CDU – 577.164.2

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Denize Santos Saraiva Lourenço CRB/15-046

Mirna Carneiro Reis

Vitamina C No Choque Séptico: Uma Revisão Sistemática

Artigo apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), ao curso de Bacharelado em Medicina, da Unidade Acadêmica de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Data da aprovação: 27 / 11 / 2024

BANCA EXAMINADORA

Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

Orientadora – UACV/CFP/UFCG

Eliane de Sousa Leite

Profa. Dra. Eliane de Sousa Leite

Examinador – UAENF/CFP/UFCG

José Dilbery Oliveira da Silva

Prof. José Dilbery Oliveira da Silva

Examinador – UACV/CFP/UFCG

CAJAZEIRAS-PB

2024

Vitamina C no choque séptico: Uma revisão sistemática

Vitamin C in septic shock: a systematic review

Vitamina C en shock séptico: una revisión sistemática

Mirna Carneiro Reis

Graduanda em Medicina

Universidade Federal de Campina Grande

Cajazeiras, Paraíba, Brasil

E-mail: mirnacreis@gmail.com

Guilherme Vieira Lima

Graduando em Medicina

Universidade Federal de Campina Grande

Cajazeiras, Paraíba, Brasil

E-mail: guigasjp16@gmail.com

Paola da Costa Vieira

Graduando em Medicina

Universidade Federal de Campina Grande

Cajazeiras, Paraíba, Brasil

E-mail: costavpa@gmail.com

Max William Evangelista da Silva

Graduado em Medicina

Centro Universitário São Lucas

Porto Velho, Rondônia, Brasil

E-mail: mwes1751@gmail.com

Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

Pós-Doutora em Ciências da Saúde

Faculdade de Medicina do ABC

Cajazeiras, Paraíba, Brasil

E-mail: maria.andrade@professor.ufcg.edu.br

RESUMO

O choque séptico é um quadro grave e que acomete diversos órgãos, por gerar hipotensão severa nos pacientes, o que resulta em altas taxas de mortalidade hospitalar, internação prolongada e custos elevados para o sistema saúde. Pacientes sépticos apresentam reduzidos níveis de vitamina C, o que pode atrapalhar o desempenho do organismo, pois esta é um cofator para síntese de catecolaminas, vasopressina, além de melhorar a resposta perante um vasoconstritor. O objetivo deste artigo é identificar se a infusão em bolus de vitamina C em paciente com choque séptico aumenta a sobrevida. Para isso, realizou-se uma revisão sistemática, conforme as diretrizes PRISMA. A partir de uma busca estruturada e abrangente em bases de dados eletrônicas, 06 estudos foram incluídos na revisão. Os critérios de inclusão definiam ser estudos randomizados. Os resultados encontrados não fornecem informações suficientes para afirmar que ocorre aumento da sobrevida após utilização da vitamina C.

Palavras-chave: vitamina C; choque séptico; sepse; sobrevida.

ABSTRACT

Septic shock is a serious condition that affects multiple organs, causing severe hypotension in patients, which results in high rates of hospital mortality, prolonged hospitalization, and elevated costs for the healthcare system. Septic patients have reduced levels of vitamin C, which can hinder the body's performance, as it is a cofactor for the synthesis of catecholamines and vasopressin, in addition to improving the response to a vasoconstrictor. The objective of this article is to determine whether bolus infusion of vitamin C in patients with septic shock increases survival. To this end, a systematic review was conducted according to PRISMA guidelines. From a structured and comprehensive search of electronic databases, six studies were included in the review. The inclusion criteria specified that only randomized studies were considered. The results found do not provide sufficient information to assert that there is an increase in survival following the use of vitamin C.

Keywords: vitamin C, septic shock, sepsis, survival.

RESUMEN

El choque séptico es una condición grave que afecta a varios órganos, causando hipotensión severa en los pacientes, lo que resulta en altas tasas de mortalidad hospitalaria, hospitalización prolongada y elevados costos para el sistema de salud. Los pacientes sépticos presentan niveles reducidos de vitamina C, lo que puede obstaculizar el rendimiento del organismo, ya que esta es un cofactor para la síntesis de catecolaminas y vasopresina, además de mejorar la respuesta ante un vasoconstrictor. El objetivo de este artículo es identificar si la infusión en bolo de vitamina C en pacientes con choque séptico aumenta la supervivencia. Para ello, se realizó una revisión sistemática, de acuerdo con las directrices PRISMA. A partir de una búsqueda estructurada y exhaustiva en bases de datos electrónicas, se incluyeron 6 estudios en la revisión. Los criterios de inclusión especificaban que se tratara de estudios aleatorizados. Los resultados encontrados no proporcionan información suficiente para afirmar que hay un aumento en la supervivencia tras la utilización de vitamina C.

Palabras clave: vitamina C; shock séptico; sepsis; supervivencia.

1 INTRODUÇÃO

O choque séptico é uma possível evolução de uma sepse que causou uma resposta imune grave. Tal quadro é marcado por hipotensão, com pressão arterial (PAS) menor que 90 mmHg, ou diminuição de PAS maior que 40 mmHg em relação à pressão arterial basal (Gómez-Gómez *et al.*, 2017). O quadro clínico pode cursar com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, a qual pode culminar em internação prolongada e alta mortalidade (Souza *et al.*, 2018).

Os pacientes com choque séptico necessitam de vasopressores para manter uma pressão arterial média de 65 mm Hg ou mais e, assim, evitar hipotensão. Essa complicação da sepse está associada a taxas de mortalidade hospitalar superiores a 40%, sendo, nos Estados Unidos, a causa mais comum de morte em unidades de terapia intensiva não coronarianas. A utilização de terapia com corticosteroides, apesar de controversa, faz parte do protocolo de muitos hospitais, objetivando a modulação da resposta inflamatória (Santos Neta *et al.*, 2020).

A vitamina C é hidrossolúvel, sendo sua ingestão necessária para a atuação no organismo, funcionando como antioxidante celular. Sua forma reduzida, o ascarbato, atua no sistema imune, na absorção de ferro, na síntese de neurotransmissores e hormônios e na regulação de fatores de transcrição e expressão gênica (Riffel, 2017).

Pacientes sépticos apresentam níveis reduzidos de vitamina C, o que pode atrapalhar o desempenho do organismo perante a resposta desregulada do corpo, uma vez que essa vitamina é um cofator para síntese de catecolaminas, vasopressina, além de melhorar a resposta perante um vasoconstritor. Somado a isso, níveis satisfatórios de ácido ascórbico modulam a resposta imune, aprimorando a função endotelial e a microcirculação (Hwang *et al.*, 2020).

Assim, devido à mortalidade alarmante em pacientes com diagnóstico de choque séptico, as condutas de cuidado e tratamentos para tal desordem, na sua maioria composta principalmente com cobertura antimicrobiana e expansão volêmica, são constantemente revistos, considerando o insatisfatório prognóstico para a maioria dos doentes. Dessa forma, a avaliação dos benefícios da de vitamina C como terapia para melhorar a sobrevivência de pacientes com choque séptico é necessária, pois pode ser uma opção para adicionar aos esquemas padrões dos protocolos hospitalares, a fim de reduzir a mortalidade dos internos com choque séptico.

Pelo exposto, o objetivo da presente pesquisa é identificar se a infusão em bolus de vitamina C em paciente com choque séptico aumenta a sobrevida.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que, segundo Donato e Donato (2019), para a sua realização se deve utilizar toda literatura relevante e ser exaustiva, sendo necessária documentação de uma metodologia rigorosa e sensível na busca dos artigos. Para isso, é necessário formular uma questão de investigação; produzir um protocolo de investigação; definir os critérios de inclusão e de exclusão; desenvolver uma estratégia de pesquisa e pesquisar a literatura; selecionar os estudos; avaliar a qualidade dos estudos; extrair e sintetizar os dados; avaliar a qualidade da evidência e para assim, disseminar os resultados.

Esta revisão sistemática foi baseada no questionamento: a infusão em bolus de vitamina C em pacientes com choque séptico aumenta a sobrevida? Em uma busca realizada na *Cochrane Library*, não foram identificadas revisões sistemáticas com objetivo de avaliar o uso da vitamina C para aumentar a sobrevida do paciente em choque séptico.

Para a estruturação da busca foi utilizado o acrônimo PICO, o qual tem grande valia para a formação do problema dentro da prática de pesquisa, da assistência ou de ensino, uma vez que decompõe a pergunta norteadora em Paciente, Intervenção, Comparação e desfecho. Neste caso, P = pacientes com choque séptico, I = vitamina C, C = sem uso de vitamina C, O = aumento da sobrevida (Sousa *et al.*, 2017).

Para a realização dessa pesquisa, os autores definiram os descritores padrões, em conformidade com os descritores em ciências da saúde (DeCS), seus sinônimos e códigos, com o intuito de ampliar a quantidade de resultados. Os operadores booleanos and e or permitiram a combinação entre os termos propostos. Em seguida, foram definidas as bases de dados que seriam utilizadas a fim de responder se o uso de o uso de vitamina C em bolus aumenta a sobrevida nos pacientes em choque séptico.

A questão a ser investigada norteou a busca nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), e PubMed. Pesquisas adicionais foram realizadas nas listas de referências dos artigos quando os autores julgaram necessário.

Na busca de estudos para realização de uma revisão sistemática é necessário que se esgotem as fontes de pesquisa, para que seja uma busca sensível, a fim de encontrar um número máximo de artigos para subsequente redução dos documentos irrelevantes, minimizando as chances de perda de estudos importantes para o tema (Donato; Donato, 2019).

Na formação das estratégias de busca baseadas no objeto da pesquisa, foi percebido maior número de resultados quando eram combinados apenas “choque séptico” e “vitamina C”, de forma que foram empregadas as fórmulas de busca detalhadas no quadro 1.

Quadro 1 - Estratégias de busca e base de dados

BASE	ESTRATÉGIAS DE BUSCA
LILACS	((“Choque séptico” OR “Shock, Septic” OR C01.757.800 OR C23.550.470.790.500.800 OR C23.550.835.900.712) AND (“ácido ascórbico” OR “Ascorbic acid” OR "Vitamina C" OR D02.241.081.844.107 OR D02.241.511.902.107 OR D09.811.100))
PubMed	((“Shock, Septic” OR C01.757.800 OR C23.550.470.790.500.800 OR C23.550.835.900.712) AND (“Ascorbic acid” OR D02.241.081.844.107 OR D02.241.511.902.107 OR D09.811.100))

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

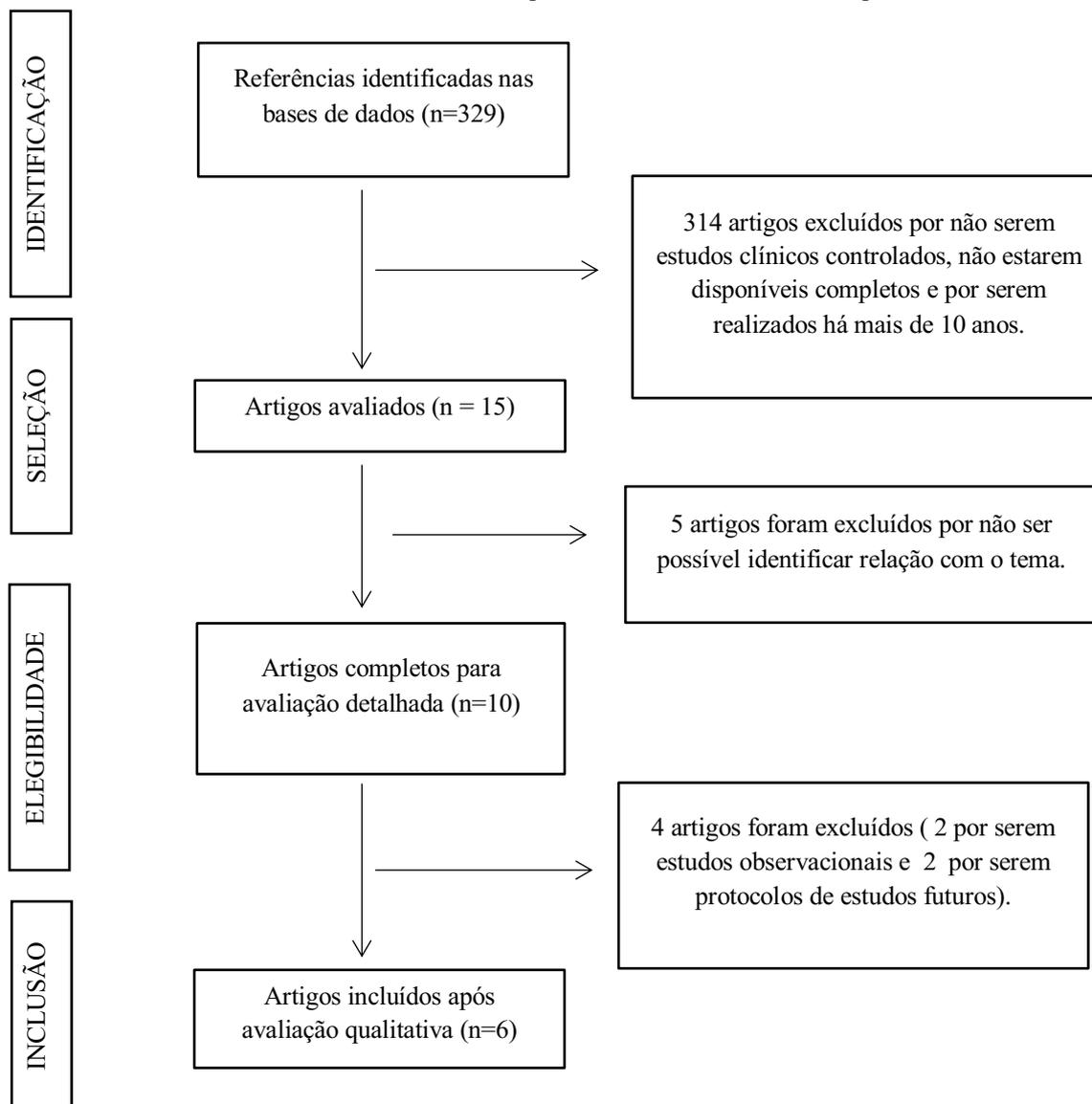
Foram utilizados enquanto critérios de inclusão: estudos clínicos randomizados, sem restrição de idiomas, publicados nos últimos 10 anos, disponíveis integralmente, de forma gratuita, e que respondem à questão norteadora. Não foram incluídos protocolos de ensaios clínicos ou estudos em andamento. A limitação do tempo, prosposta inicialmente, não restringiu o número de artigos, pois não foram encontrados artigos que se relacionavam com o tema em anos anteriores a 2017 nas plataformas utilizadas para pesquisa.

Para uma análise mais detalhada e avaliação temática dos artigos, foi realizada a leitura dos títulos dos artigos encontrados. Em caso de dúvida, os autores selecionaram os artigos após leitura do resumo e, em seguida, se reuniram para comparar os resultados.

Foram encontrados 329 artigos após as buscas nas plataformas de pesquisa PubMed e LILACS, utilizando as estratégias de busca descritas. Em seguida, foram aplicados os filtros de textos completos gratuitamente, estudos clínicos controlados realizados nos últimos 10 anos, sem restrição de idiomas. Após o uso desses filtros, foram identificados 15 artigos, os quais

foram analisados de acordo com os temas abordados e o tipo de estudo, restando um total de 6 artigos. De acordo com o protocolo PRISMA, montou-se o fluxograma descrito na figura 1.

Tabela 1 - Resultado das buscas nas plataformas de dados utilizando protocolo PRISMA



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Como estratégia para síntese de dados, foi realizada a leitura dos artigos selecionados, elencando a questão de análise de cada artigo, se havia intervenção proposta com utilização da vitamina C, o número de participantes e o desfecho em cada estudo. O risco de viés dos estudos foi avaliado em duplo-cego pelos autores, através da Escala Jadad.

Em seguida, foi realizada a leitura dos artigos para a extração dos achados, visando responder à questão problema. Os dados foram apresentados em quadros para viabilizar a síntese dos estudos em análise.

3 RESULTADOS

Os artigos incluídos nessa revisão sistemática apresentaram diferentes durações de tempo de pesquisa, variando desde 13 meses de intervenção e análise até 28 meses – um dos estudos não deixou explícito o tempo de inscrição dos pacientes. As publicações compreenderam o período entre 2019 e 2022; dois estudos foram realizados em apenas um centro de países como Nova Zelândia e China. Os outros quatro foram realizados em mais de um centro, em países como México, Coreia do Sul, Estados Unidos e Nova Zelândia. Em um dos estudos, realizado no ano de 2019, houve utilização simultânea de dados colhidos em dez centros na Austrália, Nova Zelândia e Brasil (Quadro 2).

Quadro 2 - Caracterização dos estudos incluídos na pesquisa

AUTOR PRINCIPAL	ANO DE PUBLICAÇÃO	INTERVENÇÃO	Nº DE CENTROS	LOCAL DE ESTUDO
Fujii <i>et al.</i>	2020	Grupo de intervenção (n = 107), com uso de vitamina C intravenosa (1,5 g a cada 6 horas), hidrocortisona (50 mg a cada 6 horas) e tiamina (200 mg a cada 12 horas), ou para o grupo controle (n = 104), com uso de hidrocortisona endovenosa (50 mg a cada 6 horas) isoladamente até a resolução do choque ou até 10 dias	10	Austrália Nova Zelândia Brasil
Moskowitz <i>et al.</i>	2020	Grupo 1 (n=101) recebeu ácido ascórbico parenteral (1500 mg), hidrocortisona (50 mg) e tiamina (100 mg) a cada 6 horas durante 4 dias e o grupo 2 (n=99) recebeu placebo em volumes correspondentes no	14	Estados Unidos

		mesmo tempo		
Hwang <i>et al.</i>	2020	Grupo de tratamento (n=53) recebeu vitamina C intravenosa (50 mg/kg, dose única máxima de 3 g) e administração de tiamina (200 mg) a cada 12 h por um total de 48 h; grupo placebo (n=58) recebeu volume idêntico de soro fisiológico 0,9% com o mesmo protocolo	4	Coreia do Sul
Rosengrave <i>et al.</i>	2022	Grupo (n=20) que recebeu vitamina C intravenosa (na dose de 25 mg/kg de peso corporal a cada 6 h) e grupo placebo (n=20) dextrose 5% endovenoso por até 96 h, ou até óbito ou alta	1	Nova Zelândia
Lyu <i>et al.</i>	2022	Grupo de intervenção (n=203) com uso de hidrocortisona 200 mg por dia, vitamina C 2 g a cada 6 h e tiamina 200 mg a cada 12 h; grupo placebo (n=205) com uso de soro fisiológico 0,9%. Ambos em uso por 5 dias ou até a alta da UTI.	1	China
Aisa-Alvarez <i>et al.</i>	2020	Grupo 1 (n=18) recebeu 1 mg de ácido ascórbico 4 vezes ao dia; grupo 2 (n=18) recebeu 400UI de vitamina E 3 vezes ao dia; grupo 3 (n=20) recebeu 600 mg de n-acetilcisteína 2 vezes ao dia; grupo 4 (n=20) recebeu 50 mg de melatonina 1 vez ao dia; grupo controle (n=21). Todos os grupos receberam os antioxidantes por	2	México

		5 dias além da terapia padrão		
--	--	-------------------------------	--	--

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Foi avaliada a qualidade dos trabalhos encontrados por meio do score de Jadad. Destaca-se que a pontuação inferior ao limite foi motivada por estudos aberto, sem mascaramento da intervenção ou placebo e por não seguir a randomização ao longo do estudo. Apesar de algumas falhas, cinco dos 6 artigos foram considerados de boa qualidade (Quadro 3).

Quadro 3 - Avaliação de validade interna e risco de viés dos artigos incluídos

Item do Score de Jadad	Fuji <i>et al.</i> (2020)	Moskowitz <i>et al.</i> (2020)	Hwang <i>et al.</i> (2020)	Rosengrave <i>et al.</i> (2022)	Lyu <i>et al.</i> (2022)	Aisa-Alvarez <i>et al.</i> (2020)
O estudo foi descrito como randomizado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo foi duplo-cego?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Foram descritas as perdas e exclusões?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Soma parcial 1	2	3	3	3	3	3
A randomização foi descrita?	Sim (+1)	Não (-1)	Sim (+1)	Sim (+1)	Sim (+1)	Sim (+1)
O mascaramento foi descrito e é aduado?	Não (-1)	Sim (+1)	Sim (0)	Sim (0)	Sim (0)	Sim (0)
Soma parcial 2	0	0	1	1	1	1
Soma total	2	3	4	4	4	4

Interpretação	Baixa qualidade	Boa qualidade				
---------------	-----------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

Fonte: Elaborada pelos autores.

Após análise da qualidade dos artigos selecionados para revisão, novamente questiona-se sobre o aumento de sobrevivência com o uso de vitamina C em pacientes com choque séptico. Em todos os estudos foi destacado que os pacientes receberam tratamento padrão para choque séptico, de acordo com o protocolo de cada centro hospitalar.

Todos os estudos tiveram aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa. Nos seis estudos, 1067 pacientes foram randomizados para uso de medicamentos e placebos, e os termos de consentimento foram obtidos para todos os participantes. Destaca-se que apenas um trabalho avaliou a vitamina C como intervenção isolada, uma vez que os outros cinco utilizaram outras vitaminas e corticoides associados para a avaliação dos desfechos. A seguir, o quadro 3 apresenta os resultados encontrados para cada artigo.

Quadro 4 - Resultados encontrados sobre a eficácia da vitamina C em pacientes com choque séptico

Estudo	Questão de análise	Nº pacientes	Intervenção	Controle	Desfecho
Fuji <i>et al.</i> (2020)	Sobrevivência em 90 dias	211	Infusão de vitamina C e tiamina	Placebo: Soro Fisiológico 0,9%	Sem diferença na sobrevivência em 90 dias entre os grupos
Moskowitz <i>et al.</i> (2020)	Sobrevivência em 30 dias	205	Infusão de vitamina C, tiamina e hidrocortisona	Placebo: Soro Fisiológico 0,9%	Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência em 30 dias
Hwang <i>et al.</i> (2020)	Sobrevivência em 90 dias	111	Infusão de vitamina C e tiamina	Placebo; Soro Fisiológico 0,9%	Sem diferença na sobrevivência entre os grupos
Rosengrave <i>et al.</i> (2022)	Sobrevivência após início da administração até cessação do uso de vasopressor e tempo na	40	Vitamina C	Placebo: Dextrose 5%	Sem diferença na sobrevivência entre os grupos nas duas situações

	unidade de terapia intensiva (UTI) após início da randomização				
Lyu <i>et al.</i> (2022)	Sobrevida em 90 dias	408	Vitamina C, Hidrocortisona e Tiamina / Placebo	Placebo: Solução salina a 9%	Sem diferença significativa entre os grupos
Aisa-Alvarez <i>et al.</i> (2020)	Mortalidade intra-hospitalar	97	Vitamina C	Grupo que não recebeu antioxidante algum	Não houve diferença significativa no número de mortes intra-hospitalar entre os grupos

Fonte: Elaborada pelos autores.

4 DISCUSSÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A utilização de vitamina pelo organismo nas condições de sepse - momento de resposta celular exarcebada, desencadeia quadros de hipovitaminose, fator que sugere a necessidade de reposição de vitaminas, como o ácido ascórbico, visto que esta vitamina atua como cofator, coenzima, protege contra possíveis danos teciduais causados por espécies reativas de oxigênio, melhora a função vascular e a reposta a vasopressores (Chang *et al.*, 2020).

Apesar dos estudos elencados nesse trabalho incluírem no grupo de intervenção dosagens de vitamina C, quatro deles não avaliaram os resultados isolados da vitamina C sobre os desfechos principais pretendidos com a pesquisa. Doses de corticoesteróides (hidrocortisona, em sua maioria) e outra vitamina (tiamina) foram utilizadas para o mesmo protocolo de intervenção, dificultando a proposição de melhor prognóstico para o paciente, se usada vitamina C no choque séptico (Fuji *et al.* 2020; Hwang *et al.* 2020; Lyu *et al.* 2022; Moskowitz *et al.*, 2020).

Além deste percalço, a maioria dos estudos avaliou a variação do score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) como principal resultado, com exceção de Lyu *et al.* (2022). Segundo Liu *et al.* (2020), O SOFA, desenvolvido em 1996, é aplicado na avaliação da

disfunção de múltiplos órgãos, por meio de vários parâmetros, incluindo o índice de oxigenação, pressão arterial média, escala de coma de Glasgow, creatinina ou volume de urina, bilirrubina e plaquetas. Quanto mais alta sua pontuação, mais grave o paciente, de forma que pode prever mortalidade e, assim, prever sobrevida. Contudo, bioestatisticamente, sobrevida e mortalidade são termos diferentes.

Com exceção do estudo realizado por Aisa-Alvarez *et al.* (2020), os outros cinco estudos avaliaram a sobrevida por meio do método de Kaplan-Meier, empregado para calcular a sua probabilidade em vários intervalos ao longo do tempo (Ferreira; Patino, 2016).

No estudo de Fuji *et al.* (2020) não foi possível afirmar se a adição de tiamina e vitamina C ao esquema de hidrocortisona traria benefícios para o paciente, pois não houve diferença expressiva dos desfechos pretendidos entre os dois grupos do estudo. Neste estudo, não foi possível associar o uso de vitamina C diretamente ao aumento de sobrevida, pois foram utilizadas concomitantemente no mesmo paciente as vitaminas e o corticóide. Questionamentos a respeito das doses utilizadas foram levantados pelos autores, suspeitando se doses maiores poderiam trazer diferenças nos efeitos. Soma-se a esses relatos, a não garantia de condições prévias que simulassem equidade para os pacientes dos grupos de intervenção e controle, uma vez que não houve coleta de meta individual de pressão arterial média para cada paciente e nem sobre o tempo para administração de antibiótico, dois fatores que podem prever melhora orgânica.

Comparando os resultados do estudo supracitado com o estudo “Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study”, Hwang *et al.* (2020), no qual o grupo de intervenção também recebeu tiamina e vitamina C e ambos os grupos (tratamento e placebo) tiveram pacientes que receberam esteroides, numa proporção semelhante, foi possível perceber que, assim como no Fuji *et al.* (2020), não houve diferença significativa para sobrevida dos dois grupos. Outro dado semelhante foi a mortalidade não destoante para o grupo de tratamento e o grupo placebo. Neste estudo, 111 pacientes consentiram em participar. Porém, resultados de estudos eficazes poderiam ser tentados em uma quantidade maior de pessoas.

O estudo ACTS (Moskowitz *et al.*, 2020) não conseguiu determinar que a conduta intervencionista traria benefícios para a sobrevida perante o choque séptico, uma vez que não houve diferença entre os grupos randomizados para este desfecho principal nem para as

hipóteses secundárias. Aliado a tal conclusão, 27,5% (n=55/200) pacientes morreram durante a aplicação do estudo e que, mesmo não tendo relação de causa com a pesquisa, pode atrapalhar o processamento dos resultados.

Lyu *et al.* (2022), no estudo “Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial”, apesar de não fornecerem informações sobre vitamina C isoladamente, levantaram a hipótese sobre a alta gravidade basal ser um inibidor de benefícios para esses pacientes com o uso do protocolo de intervenção. Em conformidade, também questionaram sobre o possível uso desnecessário de insulina em pacientes tratados com antioxidantes. Tais substâncias afetam o dispositivo de monitoramento da glicemia, e pode gerar falsos quadros que necessitassem de condutas prejudiciais ao paciente.

Os dois estudos que fizeram uso apenas de vitamina C nos quadros de choque séptico foram avaliados com boa qualidade no score Jadad e são de maior interesse devido avaliarem a interação direta da vitamina C no choque. Alvarez *et al.* (2020), apesar de questionarem sobre o uso de outras substâncias no choque, separa os pacientes por antioxidantes, sendo possível colher dados de evolução de 18 pacientes que utilizaram apenas vitamina C e comparar com o grupo controle. Porém, não indagaram sobre aumento da sobrevida nesse estudo, sendo levado em conta apenas parâmetros como PCR, SOFA, procalcitonina e NO₃⁺ e NO₂⁻. Assim, seus resultados não são aplicáveis para relacionar aumento de sobrevida ao uso de vitamina C.

Por sua vez, Rosengrave *et al.* (2022) realizaram uma pesquisa com uso apenas do ácido ascórbico em 20 pacientes na Nova Zelândia (mesma quantidade de pessoas foram determinadas para o grupo placebo). Foi incluído ao grupo de intervenção para avaliar sobrevida o tempo de permanência na UTI e o tempo com droga vasoativa após início da randomização. Entretanto, não houve diferença nos dias de permanência na UTI e no tempo de uso de vasopressor entre os dois grupos. O estudo apresenta a importância de reprodução do estudo em países subdesenvolvidos, onde são mais frequente as hipovitaminoses, sendo um fator a ser considerado para os pacientes que estão com choque séptico e com níveis séricos de vitamina C mais baixos que o normal, gerando possíveis benefícios se houver infusão no início do quadro.

Os dois estudos que utilizaram vitamina C, isoladamente, para avaliar a interação da substância no quadro de choque, apresentaram amostras pequenas em comparação aos outros

estudos com amostras maiores e resultados impossíveis de serem relacionados à sobrevida ou sem diferença estatística importante (Aisa-Alvarez *et al.* 2020; Rosengrave *et al.* (2022).

Em nenhum estudo foi proposto infusão em bolus de vitamina C. A maioria dos estudos utilizaram como via de administração a intravenosa, porém, Fuji *et al.* (2020), teve a administração de vitamina C não realizada em alguns centros por não ser permitido o uso de vitamina C intravenosa. Já Aisa-Alvarez *et al.* (2020), propôs o uso de vitamina C oral ou por sonda nasoenteral.

5 SÍNTESE

Essa revisão sistemática aponta limitações nos estudos analisados, uma vez que a maioria dos estudos ainda trazem um número reduzido de pacientes randomizados para participarem dos protocolos e, apesar das amostras serem calculadas previamente, questiona-se sobre a necessidade de uma aplicação em escala maior, com análise da dose administrada para cada paciente e o tempo de tratamento.

Entretanto, embora não comprovado, essa vitamina atua na prevenção de resfriados comuns. Por isso, muitos profissionais utilizam-na em uma variedade de doenças e como ajudante no tratamento da sepse, lesão pulmonar aguda induzida por sepses, câncer e queimaduras (Santos *et al.*, 2019).

O questionamento sobre uma possível intervenção isolada de vitamina C nos pacientes com choque séptico continua obscuro, uma vez que os estudos, em maioria, associaram a vitamina com outras e também com os corticoides. Várias dúvidas precisam ser exploradas para clarear os resultados sobre o tema, como se existe relação entre o tempo de detecção dos candidatos prováveis para o estudo e o início efetivo do tratamento, em virtude de a evolução de pacientes com choque ser rápida e do tempo para a determinação e ação das condutas precisar ser o mais breve.

Considerando que os estudos não solidificarem o uso da vitamina C como terapia adjuvante nos pacientes com diagnóstico de choque séptico, a busca por respostas deve se manter, pois trata-se de uma condição com elevada mortalidade e grandes impactos para os países.

Por fim, percebe-se a necessidade de avaliar se a infusão de vitamina C poderia aumentar a sobrevida nesse grupo de alta mortalidade. Para isso, estudos randomizados que

ponderem a evolução dos pacientes em uso de vitamina C é de interesse para sociedade, prática médica e os sistemas de saúde de forma geral.

REFERÊNCIAS

AISA-ALVAREZ, Alfredo; SOTO, María Elena; GUARNER-LANS, Verónica; CAMARENA-ALEJO, Gilberto; FRANCO-GRANILLO, Juvenal; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, Enrique A.; ÁVILA, Ricardo Gamboa; PECH, Linaloe Manzano; PÉREZ-TORRES, Israel. Usefulness of Antioxidants as Adjuvant Therapy for Septic Shock: a randomized clinical trial. **Medicina**, [S.L.], v. 56, n. 11, p. 619, 17 nov. 2020. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56110619>. Acesso em: 6 mar. 2024.

CHANG, Kimberley; HARBIN, Megan; SHUSTER, Constantin; GRIESDALE, Donald E. G.; FOSTER, Denise; SWEET, David; WOOD, Michael D.; DHINGRA, Vinay K.. Adding vitamin C to hydrocortisone lacks benefit in septic shock: a historical cohort study. **Canadian Journal Of Anesthesia/Journal Canadien D'Anesthésie**, [S.L.], v. 67, n. 12, p. 1798-1805, 16 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-020-01814-1>. Acesso em: 5 mar. 2024.

DONATO, Helena; DONATO, Mariana. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 227-235, 29 mar. 2019. Ordem dos Medicos. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.11923>. Acesso em: 5 mar. 2024.

FERREIRA, Juliana Carvalho; PATINO, Cecilia Maria. What is survival analysis, and when should I use it? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 77-77, fev. 2016. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000013>. Acesso em: 10 mar. 2024.

FUJII, Tomoko; LUETHI, Nora; YOUNG, Paul; FREI, Daniel; EASTWOOD, Glenn; FRENCH, Craig; DEANE, Adam; SHEHABI Yahya; HAJJAR, Ludhmila; OLIVEIRA, Gisele; UDY, Andrew; ORFORD, Neil; EDNEY, Samantha; HUNT, Anna; JUDD, Harriet; BITKER, Laurent; CIOCCARI, Luca; NAORUNGROJ, Thummaporn; YANASE, Fumitaka; BATES, Samantha; MCGAIN, Forbes; HUDSON, Elizabeth; AL-BASSAM, Wisam; DWIVEDI, Dhiraj; PEPPIN, Chloe; MCCracken, Phoebe; OROSZ, Judit; BAILEY, Michael; BELLOMO, Rinaldo. “Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial.” **JAMA**, vol. 323, no. 5, Feb. 2020, p. 423. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7029761>. Acesso em: 10 mar. 2024.

GÓMEZ, Gómez B; SÁNCHEZ, Luna JP; PÉREZ, Beltrán CF; DÍAZ, Greene EJ; RODRÍGUEZ, Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber... **Medicina Interna de México**, Cidade do México, v. 33, n. 3, p. 381-391, maio 2017. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2017/mim173j.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2024

HWANG, Sung Yeon; RYOO, Seung Mok; PARK, Jong Eun; JO, You Hwan; JANG, Dong-Hyun; SUH, Gil Joon; KIM, Taegyun; KIM, Youn-Jung; KIM, Seonwoo; CHO, Hyun. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. **Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 46, n. 11, p. 2015-2025, 11 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06191-3>. Acesso em: 4 mar. 2024.

LIU, Sijia; YAO, Ni; QIU, Yanru; HE, Chengqi. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 38, n. 10, p. 2074-2080, out. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.019>. Acesso em: 8 mar. 2024.

LYU, Qing-Quan; ZHENG, Rui-Qiang; CHEN, Qi-Hong; YU, Jiang-Quan; SHAO, Jun; GU, Xiao-Hua. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial. **Critical Care**, [S.L.], v. 26, n. 1, 28 set. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-04175-x>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9520942/>. Acesso em: 13 mar. 2024.

MOSKOWITZ, Ari; HUANG, David T.; HOU, Peter C.; GONG, Jonathan; DOSHI, Pratik B.; GROSSESTREUER, Anne V.; ANDERSEN, Lars W.; NGO, Long; SHERWIN, Robert L.; BERG, Katherine M.. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock. **Jama**, [S.L.], v. 324, n. 7, p. 642, 18 ago. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.11946>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7435341/>. Acesso em: 13 mar. 2024.

NETA, Altair Bartiloti Castro Santos; CHAVES, Ana Clara Honorato; DIAS, Luis Regagnan; MASCARENHAS, Isabela Ribeiro; MACÊDO, Isabelle Marques; GUIZZETTI, Maria Isabel Araujo; LACERDA, Tayla Figueiredo; MACHADO, Lara Cândida de Sousa. Relações da corticoterapia no tratamento do choque séptico. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1324-1330, 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n1-101>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/7179>. Acesso em: 08 mar. 2024.

RIFFEL, Ana Paula Konzen. **Vitamina c e vitamina e atenuam a nocicepção e modificam parâmetros oxidativos e proteínas de sinalização em medula espinal de ratos com dor neuropática**. 2017. 155 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/175089/001063369.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 18 mar. 2024.

ROSENGRAVE, Patrice; SPENCER, Emma; WILLIMAN, Jonathan; MEHRTENS, Jan; MORGAN, Stacey; DOYLE, Tara; HEYDEN, Kymbalee van Der; MORRIS, Anna; SHAW, Geoff; CARR, Anitra C.. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial. **Critical Care**, [S.L.], v. 26, n. 1, 25 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-03900-w>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8786621/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

SANTOS, Jordana Tres; KRUTZMANN, Marise Wilsmann; BIERHALS, Camila Correa; FEKSA, Luciane Rosa. OS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA C. **Revista Conhecimento Online**, [S.L.], v. 1, p. 139, 11 jan. 2019. Associação Pro-Ensino Superior em Novo Hamburgo. <http://dx.doi.org/10.25112/rco.v1i0.1187>. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistaconhecimentoonline/article/view/1187/2275>. Acesso em: 05 mar. 2023.

SOUSA, Luis; MARQUES-VIEIRA, Cristina; SEVERINO, Sandy; ANTUNES, Ana. A METODOLOGIA DE REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA EM ENFERMAGEM. **Investigação em Enfermagem**, Coimbra, v. 21, n. 2, p. 17-26, out. 2017. Disponível em: <http://www.sinaisvitalis.pt/images/stories/Rie/RIE21.pdf#page=17>. Acesso em: 21 mar. 2022.

SOUZA, André Luiz Thomaz de; AMÁRIO, Ana Paula Sementino; COVAY, Débora Lourene Azevedo; VELOSO, Luana Moraes; SILVEIRA, Laura Menezes; STABILE, Angelita Maria. Conhecimento do enfermeiro sobre o choque séptico/ Nurses' knowledge on septic shock. **Ciência, Cuidado e Saúde**, [S.L.], v. 17, n. 1, 12 jul. 2018. Universidade Estadual de Maringá. <http://dx.doi.org/10.4025/cienccuidsaude.v17i1.39895>. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/39895/pdf>. Acesso em: 17 mar. 2021.