

Centro Universitário de Adamantina
Revista Científica OMNIA Saúde
e-ISSN 1806-6763
<http://doi.org/10.29327/2272174.6.1-26>

Luana Gomes^{1*},
Mariana Marangão Bortoleto¹,
Letícia Barroquelo Viana Lopes¹,
Bruno Ambrósio da Rocha¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:
57619@fai.com.br

Recebido em: 28/05/2023
Aceito em: 14/08/2023

Resumo: A sepse é caracterizada como uma síndrome de disfunção orgânica capaz de evoluir o quadro para choque séptico ou não e está associado a uma alta taxa de morbi-mortalidade. A ampliação da conscientização sobre essa síndrome e sua importância para um tratamento eficaz, contribuiu para o desenvolvimento da diretriz pela Surviving Sepsis Campaign, melhorando a terapêutica da doença e melhor prognóstico para o paciente. Além destes, existem estudos incluindo uso de outras drogas, como hidrocortisona e N-Acetilcisteína que apesar de serem controversas, podem melhorar o estado clínico do paciente em vários aspectos quando adicionadas corretamente. Neste contexto, o presente estudo consta de uma revisão bibliográfica integrativa por meio dos descritores em saúde “N-acetilcisteína”, “hidrocortisona” e “sepse”, em língua inglesa e portuguesa, utilizando as bibliotecas virtuais Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. O diagnóstico precoce e um tratamento adequado, com posologia e dose correta pode alterar o prognóstico do paciente e diminuir as chances para evolução do choque séptico. Com relação a hidrocortisona, o uso da droga por mais de 7 dias não interferiu na mortalidade na dose de 200 mg/dia, mas melhorou os desfechos secundários como, por isso sua dose recomendada é pela diretriz é de 200-300 mg/dia em doses fracionadas de seis em seis horas, ou de oito em oito. Ademais a NAC, apesar de seus efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e algum potencial bacteriostático não foram evidenciados impacto na mortalidade após o uso dessa droga em pacientes da terapia intensiva quando administrados precoce ou tardiamente.

Palavras-chave: Sepse, Hidrocortisona, Corticosteróides, N-Acetilcisteína, Tratamento.

INTRODUÇÃO

De acordo com sepsis-3, a sepse é caracterizada como uma síndrome de disfunção orgânica com risco de vida, que ocorre devido a uma resposta inflamatória desregulada e exacerbada do hospedeiro (LEWIS, J.M.; FEASEY, Nicholas A.; RYLANCE, J., 2019). Essa patologia está associada a altas taxas de morbi-mortalidade e elevados custos, sendo uma das principais causas de internação nas unidades de terapia intensiva em todo o mundo, além de ser a terceira causa mais comum de morte nos Estados Unidos (TAEB, Abdalsamih et al., 2017).

Segundo as diretrizes de sepse de 2018 a sepse deve ser identificada precocemente para começarem o protocolo de retirada de duas amostras de sangue para hemocultura, além de iniciar corretamente a hidratação, administração empírica de terapia antimicrobiana com no mínimo 1 antibiótico de amplo espectro com a intenção de cobrir os possíveis patógenos até o resultado da hemocultura. Em casos de pacientes com instabilidade hemodinâmica, deve ser acrescentado à reposição volêmica o uso de drogas vasoativas (SRŽIĆ, I.; NESEK, V.; TUNJIĆ, D.

2022).

A N-Acetilcisteína (NAC) é um pró-fármaco, que tem propriedade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana. Possui efeitos terapêuticos conhecidos sobre uma grande quantidade de distúrbios (PEI, Yanping et al., 2018), entretanto, seu uso na sepse ainda é considerado controverso apesar de em modelos animais já ter se mostrado eficaz. Em humanos os estudos ainda são considerados inconclusivos, no entanto, em estudo recente foi concluído que o uso do NAC pode sim ser benéfico em paciente com sepse (FRAGA, C.; DAMÁSIO, D.; DALPIZZOL, F., 2020)

Já o uso da hidrocortisona na doença inflamatória sistêmica, é considerado um coadjuvante no tratamento inicial e tende a otimizar o quadro clínico do paciente. A administração desse medicamento por tempo prolongado ou em doses altas por um período curto, pode causar toxicidade em pacientes com SIRS, desregulando ainda mais o metabolismo (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) ocasionando as doenças por erro médico, iatrogênicas, por fazer uma administração do medicamento de forma incorreta e

consequentemente, aumentando a mortalidade (VOLKMANN, E.R. et al. 2013). É importante também verificar doenças de base e identificar possíveis interações medicamentosas (SAAG, K.G., 2012). O objetivo do uso dessa classe de medicamento, glicocorticóides, é restaurar o equilíbrio do metabolismo por diversos efeitos fisiológicos (KAUFMAN, D.A, et al., 2022). De forma organizada e monitorada, o tratamento é melhorado e traz benefícios para o paciente.

Apesar do protocolo terapêutico da SIRS, a associação com a hidrocortisona mostrou uma boa resolução da doença no choque séptico. Estudos mostraram que pacientes em uso de hidrocortisona 400 mg ao dia, ficaram em menor tempo em período de choque, mas não mostraram benefício em relação à mortalidade. Estes apresentam como mecanismo de ação, a supressão da migração de leucócitos e diminuição da permeabilidade capilar (ANNANE, D. et al, 2017) e portanto diminuindo a inflamação causada por toda a doença.

Além deste, a administração de NAC, quando diagnosticado a síndrome da doença inflamatória sistêmica, deve ser infundida em doses de ataque para uma melhor resposta medicamentosa, com efeitos antioxidantes. Visto que a classe desse medicamento, os mucolíticos, promovem uma maior e melhor produção de muco, tendo como resultado em uma proteção contra vários patógenos, que rompem pontes dissulfeto em proteínas bacterianas na mucosa e servindo de barreira móvel para hidratação (ABOUSSOUAN, Loutfi Sami).

O objetivo deste trabalho é avaliar, por meio de uma revisão bibliográfica, a utilização da hidrocortisona e do NAC para auxiliar no tratamento da SIRS, uma doença crítica e agressiva que causa muita mortalidade, principalmente em rede hospitalar.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura baseada em estudos nacionais e internacionais de forma integrativa. A pesquisa bibliográfica utilizou como bases de dados as bibliotecas Pubmed, Scielo e Google Acadêmico.

Foram utilizadas como descritores em saúde os termos “N-acetilcisteína”, “hidrocortisona” e “sepse” e o operador booleano “E” e “OU”, em inglês e em português. Os artigos encontrados foram selecionados para o presente estudo respeitando os critérios de inclusão: (1) ser revisão bibliográfica sistemática e/ou integrativa; (2) ser trabalhos pré

clínicos e/ou clínicos; (3) ser publicado na íntegra e (4) respeitar o decurso temporal de 10 anos (2012 a 2022). Estudos de revisão narrativa e estudos hipotéticos não foram incluídos respeitando os critérios de exclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sepse- características gerais e atualizações

A sepse foi descrita em 1992 e endossada em 2003 como a SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) desencadeada por infecção (SZAKMANY, T.; HAUSER, B.; RADERMACHER, P., 2012; SALOMÃO R. et al., 2019). Apesar de ser uma definição bastante sensível, sua falta de especificidade fez com que em 2016 a denominação de sepse fosse revisada e passasse a ser caracterizada como uma síndrome de de disfunção orgânica ocasionada por uma resposta desregulada do hospedeiro sob uma infecção que gera risco a vida (MARIANSDATTER, S.E. et al., 2016; LEWIS, J. M.; FEASEY, N. A.; RYLANCE, J., 2019.) A fisiopatologia da sepse envolve alterações em diversos órgãos, de modo a ter uma patogênese complexa que é compreendida apenas parcialmente. Ela ocorre devido a uma infecção associada uma resposta inflamatória intensa, que após o reconhecimento do patógenos são liberados pelas células da imunidade inata o fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina 1 (IL-1) e IL-6 de modo a gerar desequilíbrio nas respostas inflamatórias e imunológicas, liberação de fatores pró-coagulantes que podem evoluir para coagulação disseminada intravascular (CIVD), autofagia e alteração patológica na resposta imune neuroendócrina, além de outras alterações (VARGAS, A.E.A.T. et al., 2022; CARRASQUEIRO et al., 2017; HUANG MIN et al., 2019). O sistema imune inato atua através de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que atuam na expressão de genes inflamatórios através dos padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e a patógenos (PAMPs) (RAYMOND, S.L. et al., 2017). Os fatores exógenos do patógeno e endógenos do hospedeiro interagem com diversos PRRs, como o receptor mais estudado atualmente que são os semelhantes a Toll (TLRs), ou os receptores de lectina tipo C (CLRs) ou RIG-I (RLRs) dentre outros. A ligação entre os receptores e ligantes são às diversas vias de ativação, inclusive a via de sinalização do fator nuclear-kB (NF-kB), que levam a produção de TNF- α , IL-1, IL-6, proteína adaptadora 1 (AP-1) e fator regulador de interferon 7 (IFN 7) que atua com alta atividade antiviral no corpo (HUANG, M. et al., 2019).

Ocorre também liberação de uma proteína chamada proteína box-1 do grupo de alta mobilidade (HMGB-1) que pode resultar em choque, falência múltipla de órgãos e morte devido a capacidade de se ligar à endotoxina bacteriana (LPS), que é transportada para células endoteliais vasculares e macrófagos resultando em morte celular (HUANG, M. et al., 2019; DENG, M. et al., 2018).

Os monócitos atuam de modo desregulado na sepse devido a imunossupressão, liberando citocinas pró-inflamatórias, caracterizada por inibir processos metabólicos como fosforilação oxidativa, passando para glicólise aeróbica (efeito Warburg) que são um mecanismo de defesa do hospedeiro para utilizar de novas fontes energéticas, mas que podem resultar em paralisia imunometabólica devido utilização das vias glicolíticas. No entanto, os monócitos que tiveram pré-exposição ao lipopolissacarídeo (LPS) ocorreu uma diminuição nas principais vias metabólicas (glicólise, fosforilação oxidativa e β -oxidação) em comparação com os monócitos virgens. (CHENG, S. et al., 2016)

As coagulopatias e o risco de CIVD ocorrem devido a diminuição da fibrinólise e desregulação dos processos pró-coagulantes das vias intrínsecas de anticoagulação, como inibição do fator tecidual, sistema e proteína C ativada (APC) e antitrombina, pois tem-se diminuição da expressão dos receptores de trombomodulina (TM) e da proteína C. Dessa maneira, uma infecção localizada torna-se uma síndrome sistêmica, permeada por fatores solúveis como citocinas e células imunes circulantes, como neutrófilos e leucócitos. Estes acontecimentos corroboram para disfunção crescente dos órgãos e, posteriormente, a morte (LEVI, M. et al., 2015; CARRASQUEIRO et al., 2017).

De acordo com Jeffrey Gotts, devido ao aumento da população e da expectativa de vida da mesma, os números de casos da doença aumentaram, porém a mortalidade intra-hospitalar diminuiu de 28% para 18% nos últimos 40 anos. Segundo um estudo feito nas unidades de terapias intensivas (UTIs) da Nova Zelândia e Austrália no período de 2000 a 2012, houve uma diminuição de mortalidade dos pacientes em sepse grave com/sem choque (GOTTS, J. et al., 2016; KAUKONEN, K. et al., 2014). Essa síndrome é complexa, tem envolvimento multifatorial sendo considerada um desafio, mesmo com todos os avanços na ciência e na medicina (SALOMÃO, R., et al., 2019). Quando fala-se de definição, reconhecimento e tratamento de sepse as

informações e padronizações ainda são escassas, muito devido à sua heterogeneidade dificultando a criação desses padrões. Essa despadronização da sepse resulta numa média de casos de 250 a 500 / 100 mil pessoas todos os anos, sendo a principal causa de óbito por infecção, além de ser responsável por 6% de todas as internações hospitalares e por 30% a 50% de todas mortes hospitalares (LORENCIO CÁRDENAS, C., et al., 2022). Adicionalmente, destaca-se para esta síndrome um alto fardo social e econômico, tanto para o paciente, quanto para o sistema de saúde do mundo, logo melhorias nas informações dos aspectos epidemiológico da sepse podem ser úteis para uma melhor abordagem e manejo dessa patologia (VINCENT Jean-Louis e cols., 2019.)

Epidemiologicamente, inúmeros são os fatores de risco para o desenvolvimento de um quadro de sepse. Em especial, avaliou-se que as mulheres têm uma menor incidência de sepse grave, mas a mortalidade é igual para ambos os sexos, podendo ter relações hormonais envolvidas com a resposta inflamatória nos diferentes sistemas fisiológicos (GOTTS, J. et al., 2016).

O estudo realizado por Yen-Jung Chen mostrou que a mortalidade é mais prevalente em homens do que em mulheres quando estratificado com relação ao sexo (CHEN, Y. et al., 2019). Acrescenta-se ao risco elevado a população preta quando comparada a população branca. Socioeconomicamente, apresenta índice elevado à população com baixo acesso aos cuidados básicos com à saúde (GOTTS, J. et al., 2016). A idade é outro fator significativo na incidência e mortalidade da sepse, devido à presença de maiores comorbidades. Nos Estados Unidos da América (EUA), um estudo de alta de 500 hospitais demonstrou que pacientes com mais de 65 anos e com sepse tinham 2 a 3 vezes mais chances de morrer. (GOTTS, J. et al., 2016). Em Taiwan a incidência e mortalidade da sepse são de 1000/100.000 habitantes em pacientes acima de 65 anos, prevalecendo em idosos (CHENG, S. et al., 2016). Ao mesmo tempo, o imunocomprometimento, seja por doenças crônicas ou câncer e tratamentos, são fatores de risco para sepse devido ao distúrbio das imunidades inata e adquirida, que levam à imunossupressão (LIU, D. et al., 2022), aumentando o tempo de permanência em UTIs em comparação com pacientes sem imunodeficiência.

Com relação aos hábitos de vida, foi demonstrado em análises epidemiológicas que o consumo de álcool aumenta o risco de falência de órgãos e sepse, relacionando a maior mortalidade (GOTTS, J. et al.,

2016).

Segundo o estudo Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) através de dados coletados em maio de 2007 sobre 14.000 pacientes adultos, o local mais comum de infecção é o pulmão (64%), seguido da infecção abdominal (20%), hematogênica (15%) e trato genitourinário (14%) (GOTTS, J. et al., 2016). Adicionalmente, Salvador Bello concluíram risco aumentado de choque séptico e mortalidade em pneumonia pneumocócica e doença pneumocócica invasiva em pacientes fumantes e não vacinados visto que a vacinação demonstrou ser capaz de reduzir a incidência de sepse causada por *Haemophilus influenzae* devido aumento de cobertura vacinal (GEORGES, S. et al., 2013; Bello S, et al., 2014).

Os microrganismos gram positivos corresponderam a maioria das culturas (47%), com prevalência de *Staphylococcus aureus* (20%). Os demais 62% foram de gram negativos, sendo *Pseudomonas spp* (20%) e *Escherichia coli* (16%). A infecção fúngica correspondeu a 19% (GOTTS, J. et al., 2016). Os locais da infecção primária são cateteres venosos centrais ou periféricos e o trato respiratório (BRACHT, H. et al., 2019; CHENG, S. et al., 2016). Quanto a mortalidade hospitalar, foram observados infecções por *S. aureus* metilina resistente (MRSA) em 50% dos casos quando comparado aos sensíveis à metilina e os casos mais graves de sepse foram evidenciados com microbiologia positiva com prevalência de bactérias gram positivas, seguidas de gram negativa, vírus e fungos (GOTTS, J. et al., 2016; DE WAELE, J. et al., 2014). O autor Jan Horak fala em seu trabalho publicado em 2019 que em decorrência da ausência de um teste diagnóstico padrão-ouro para comprovação do quadro séptico faz-se necessário a identificação de uma disfunção orgânica aguda. Esse rastreamento pode ser feito através do uso da classificação da Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA), com uma pontuação de 0 a 4 pontos, onde avalia-se (1) função respiratória, (2) fatores de coagulação, (3) função hepática e (4) renal, (5) padrões hemodinâmicos e (6) nível de consciência. Para a realização desta avaliação é imprescindível a utilização de exames laboratoriais, porém nem todas as vezes encontram-se disponíveis a tempo. Na intenção de agilizar essa avaliação e antecipar o diagnóstico de disfunção orgânica é recomendado a realização de um teste chamado quick SOFA (qSOFA) no período de pré-admissão do paciente, tendo como base três pontos: pressão arterial sistólica, PAS (≤ 100 mmHg), taquipneia (≥ 22 respirações por minuto) e

estado mental alterado (Escala de Coma de Glasgow < 15). A presença de dois ou mais pontos em um paciente que sofre de infecção indica uma alta probabilidade de sepse e um risco significativamente maior de morte entretanto o SOFA e qSOFA não são teste específico de sepse de forma que, ele possui o mesmo dilema encontrado na SIRS falta de especificidade para realização de um diagnóstico adequado e confiável dessa síndrome (HORAK, J. et al., 2019).

Segundo Francesco (GAVELLI, F. et al., 2021), o tratamento da sepse e do choque séptico é guiado pelas diretrizes publicadas pela Surviving Sepsis Campaign 2016 (SSC). Devido a sepse ser uma doença tempo dependente, a SSC lançou em 2018 um pacote de atualização onde enfatiza a necessidade de um pacote de 1 hora no início dos procedimentos de ressuscitação volêmica e antibioticoterapia. O atraso na coleta de hemocultura e na administração dos antimicrobianos está relacionada ao aumento da mortalidade devido complicações secundárias como lesão renal aguda, lesão de órgãos alvo e lesão pulmonar aguda (LEVY, M.M. et al., 2018; THOMPSON, K. et al., 2019).

De acordo com Rebecca (ZADROGA, R. et al., 2013) após a aplicação de antibiótico as culturas sofrem esterilização após minutos, sendo assim a antibioticoterapia deve ser iniciada após a coleta de duas amostras de sangue que deverão ir para cultura, para identificação do patógeno. A terapia pode ser administrada por via intravenosa ou acesso intraósseo se necessário, sendo possível infundir qualquer antimicrobiano. Além destes, estão aprovadas preparações intramuscular para β -lactâmicos de primeira linha (imipenem/cilastatina, ceftriaxona, cefepima e ertapenem), em casos específicos onde não são disponíveis os acessos venosos e intraósseos (RHODES, A. et al., 2017).

Os antibióticos, a princípio, devem ser de amplo espectro cobrindo bactérias, fungos e vírus, tratando empiricamente as possíveis causas (PURCAREA, A. et al., 2020) Ao prescrever a antibioticoterapia deve-se levar em consideração o sítio anatômico. Em casos de MRSA deve-se associar ao plano terapêutico o uso de vancomicina ou daptomicina, aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) em monoterapia (TURNER, N. A. et al., 2019) e em tratamentos de resgate devemos levar em consideração a combinação de drogas. Análises in vitro mostraram potencial terapêutico por morte sinérgica ao utilizar de beta-lactâmicos com ligação PBP-1 (meropenem

ou piperacilina/tazobactam, por exemplo) devido aumento da atividade anti-MRSA da daptomicina (KULLAR, R. et al., 2016) A fosfomicina pode ser uma opção de resgate onde a forma parenteral está disponível (KULLAR, R. et al., 2016; HOLUBAR, M. et al., 2020).

Em casos de candidemia, é possível associar por via parenteral de forma empírica uma equinocandina, como a caspofungina, pois a mesma apresenta atividade fungicida significativa contra a maioria das espécies de *Candida* com sucesso em 70-75% dos dos pacientes em ensaios clínicos comparativos randomizados. Além de eficácia documentada, tem poucas interações medicamentosas e excelente tolerância do paciente à medicação (MCCARTY, T.P et al., 2021)

De acordo com Francesco (GAVELLI, F. et al., 2021) adicionalmente aos tratamentos implementados para o controle do processo infeccioso, deve-se realizar protocolos para manter a homeostasia do organismo. Dentre estes, destaca-se a fluidoterapia que tem por objetivo ajustar a hipovolemia de modo a aumentar o volume sanguíneo e conseqüentemente auxiliar no retorno venoso, pré-carga, aumentar débito cardíaco e melhorar a oferta de oxigênio nos tecidos. Essa medida é responsiva somente nos momentos iniciais, pois quando realizada tardia e em bolus pode piorar a pressão de perfusão dos órgãos devido ao acúmulo de fluidos. Para auxiliar na responsividade da fluidoterapia foram realizados testes onde a melhor resposta foi e elevação passiva da perna (PLR), que consiste em elevar o nível dos pés em relação à cabeça em 45°, de modo a aumentar a pré-carga cardíaca. Para checar a responsividade do paciente o mesmo deve estar em monitoramento contínuo de débito cardíaco e o mesmo deve aumentar em pelo menos 10% em relação à linha de base.

No entanto, deve-se ressaltar que pacientes em choque séptico devem ser considerados na emergência como responsivos à fluidoterapia e tratados com um bolus de fluidos. Quanto à quantidade, a diretriz SSC de 2016 preconiza 30 mL/kg de cristalóides em 3 horas e a atualização de 2018 recomenda que seja feito em um pacote de 1 hora, pois reconhece a necessidade de tratamento imediato para estes pacientes.(LEE, J.; LEVY et al., 2019) O fluido mais indicado são os cristalóides isotônicos, como Ringer Lactato (sódio, cloreto, potássio, cálcio e lactato (SINGH, S. et al., 2018), pois quando comparado ao uso de solução salina, foram

mostrados menores danos renais em 30 dias, menos dias em uso de vasopressores e menor mortalidade (BROWN, R. M. et al., 2019).

Pacientes não responsivos a fluidoterapia e pacientes sépticos hipotensos devem ser tratados com vasopressores para reverter o tônus arterial gravemente comprometido, de modo a impactar na mortalidade para melhor controle do choque nas primeiras 6 horas (GAVELLI, F. et al., 2021; PURCAREA, A. et al., 2020). A norepinefrina (NE) é considerada como droga de primeira linha como vasoativa devido sua ação em receptores α 1-adrenérgicos, atuando pouco em frequência cardíaca e melhor ação em constrição venosa, aumentando retorno venoso e pré-carga. Em casos onde haja hiporresponsividade vascular a vasopressores, a SSC recomenda combinação de múltiplos vasopressores como norepinefrina associada a aplicação precoce de vasopressina (LEVY, B. et al., 2018) Quando iniciado o uso de NE espera-se manter uma PAM de no mínimo 65 mmHg e o nível de lactato sérico maior que 2 mmol/L (>18 mg/dL) quando ausente hipovolemia (SINGER, M. et al., 2016). Se forem necessárias dosagens de NE $\geq 1 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ recomenda-se iniciar um segundo vasopressor (GAVELLI, F. et al., 2021).

Conforme a SSC 2016 é recomendado a utilização de vasopressina como segunda droga vasoativa em pacientes chocados e refratários ao tratamento primário, com objetivo de manter PAM entre 65-75 mmHg. O uso concomitante de NE com vasopressina não altera a mortalidade mas reduz as taxas de eventos arrítmicos quando comparado ao uso isolado de NE. O uso da epinefrina é utilizado como segunda opção e deve ser considerado em casos de disfunção cardíaca. A dopamina foi comentada em publicações anteriores e não deve ser utilizada, sendo recomendado o uso somente em casos de bradicardia (LEVY, B. et al., 2018; PURCAREA, A. et al., 2020; THOMPSON, K. et al., 2019).

N-Acetilcisteína e o novo cenário

A N-Acetilcisteína (NAC) é um precursor da L-cisteína e aumenta os níveis de cisteína/glutationa com função antioxidante mediante neutralização dos radicais livres antes de causar dano celular e por agir como anti-inflamatório, capacitando a liberação de citocinas no estado inicial de proliferação imune, além de ter sido observado diminuição de fator de necrose tumoral alfa (TNF-A), interleucinas como IL-6 e IL-1beta em humanos em choque séptico ou em hemodiálise. Sendo assim podemos dizer que está

envolvida no equilíbrio e na homeostase de espécies reativas de oxigênio (ROS) e também, de acordo com Ganesh, as funções do NAC incluem apoptose e diminui inflamação, efeitos indiretos nos neurotransmissores como dopamina e glutamato e disfunção mitocondrial (RAGHU, G. et al., 2021).

A NAC tem três vias de administração, podendo ser via oral, inalatória e intravenosa (IV), com baixa biodisponibilidade quando administrado por via oral devido ao metabolismo de primeira passagem (RAGHU, G. et al., 2021). Peter (Calverley P, et al, 2021) traz segurança em doses de 600 mg/dia em pacientes pulmonares crônicos e até 3000 mg/dia de NAC em períodos relativamente curtos.

É uma droga extensamente utilizada como mucolítico por ser um medicamento usualmente seguro e bem tolerado em altas doses com poucos eventos adversos e com risco/benefício favorável (DINICOLA, S. et al., 2014). Devido sua ação para tratar overdoses de acetaminofeno, a NAC tem reconhecimento pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para ser um medicamento listado como essencial (TARDIOLO, G. et al., 2018). Com relação a overdose de paracetamol, a NAC quando administrada por via endovenosa em até 10 horas após a intoxicação na dose de 300 mg/kg foi capaz de prevenir danos renais, necrose hepática e óbitos em pacientes com intoxicação grave (PEDRE, B. et al., 2021)

De acordo com análises pré-clínicas, o NAC tem capacidade de ter mais usos em cuidados de suporte e prevenção. Exemplos incluem doenças como Alzheimer, asma, doença inflamatória intestinal, influenza, retardo do crescimento intrauterino, obesidade e resistência à insulina, isquemia cardiovascular, toxicidade de metais pesados, neuropatia diabética e comprometimento da memória relacionado à idade (ŠALAMON, Š. et al., 2019).

De acordo com S. Dinicola, a NAC tem capacidade de controlar o crescimento de biofilme bacteriano em doenças humanas, além de estudos in vitro mostraram eficácia em interromper produção de biofilme maduro e reduzir a produção de mucopolissacarídeos. Esse estudo levou em consideração os locais de maior infecção bacteriana: mucosa gástrica, cateteres e vagina (DINICOLA S. et al, 2014).

Em uma pesquisa para avaliação da eficácia antimicrobiana de algumas drogas Chlumsky Ondrej chegou ao resultado de que o NAC tem interação com as bactérias independentes de suas características

Gram-positivas ou negativas, pois a aplicação dele ocasionou inibição completa do crescimento de células planctônicas, atividade metabólica e prevenção da formação de biofilme de todas as bactérias testadas. Para biofilmes pré-formados, o NAC foi eficiente em inibir o crescimento das células do biofilme e inibir sua atividade metabólica para todas as cepas testadas nesse estudo devido à quebra das substâncias poliméricas extracelulares (EPS). Aditivamente, o NAC reduziu a massa de biofilme pré-formada na maioria das cepas testadas, exceto para *S. aureus*, *L. monocytogenes* e *E. coli*. (CHLUMSKY, O. et al., 2021). Sendo assim, esses estudos nos deixam a conclusão de que o NAC é capaz de promover permeabilidade às camadas profundas dos biofilmes e melhorar a resistência bacteriana aos medicamentos (DINICOLA S. et al, 2014).

Com relação a *Helicobacter pylori* o N-acetilcisteína demonstrou ser eficaz na destruição do biofilme devido às propriedades mucolíticas e seu comportamento bacteriostático (JANG, S. et al., 2017). Além dessas funções, nos testes realizados para o tratamento da *H. pylori* foi comparado pacientes que receberam NAC e não receberam, onde os que receberam tiveram a capacidade de reduzir a espessura do muco diminuindo a produção de biofilme e contornou o problema de resistência antibiótica por melhorar a permeabilidade capacitando o medicamento de atingir camadas mais profundas. Podemos dizer que apesar de não ser um antibiótico a NAC tem propriedades antibacterianas pois pode romper as pontes dissulfeto do muco e diminuir a viscosidade das secreções (CHLUMSKY, O. et al., 2021). Vários estudos demonstraram que diminui a formação de biofilme, inibe aderência bacteriana, reduz produção de matriz polissacarídica e a viabilidade de bactérias gram positivas e negativas. Segundo Tamas Szakmany, foi descrito que o tratamento em até 24 horas após admissão hospitalar pode melhorar a mortalidade em um subgrupo de pacientes de unidade de terapia intensiva, onde exames in vitro e in vivo a NAC diminuiu a produção de TNF e IL-8. Em contradição, estudos randomizados controlados não mostraram diferenças significativas em relação a administração de NAC e placebo. Além disto, na sepse clínica e experimental a administração tardia de NAC foi relacionada a um resultado adverso de depressão cardiovascular quando infundida 24 horas após os sintomas. Em síntese o artigo traz a informação de que a NAC é ineficaz na morbimortalidade da SIRS e sepse (SZAKMANY, T. et al.,

2012).

Hidrocortisona - o velho novo

Os corticosteróides são hormônios produzidos na região cortical da adrenal mediante a estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também conhecido como corticotropina, sendo controlado por feedback pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, fazendo-se de completa importância na homeostasia do organismo humano (ANNANE, D. et al, 2017).

O cortisol, o principal glicocorticóide esteróide produzidos pelas glândulas adrenais do nosso organismo, têm relação com padrões diurnos, já que há oscilação circadiana tem influência no eixo HPA (hipotálamo - hipófise - adrenal). Segundo a de Djillali Annane a quantidade de produção diária estimada de cortisol é de 27–37,5 µmol/dia (5–7 mg/m² /dia) (ANNANE, D. et al, 2017). Adicionalmente, o cortisol atua por meio de receptores intracelulares em quase todas as células nucleadas devido a proteína plasmática de 777 aminoácidos (VENKATESH, B.; COHEN, J., 2019).

No entanto, para que haja efetividade das funções às concentrações de cortisol e cortisona dependem do sistema enzimático 11 β-hidroxisteroide desidrogenase (11β HSD), transformando cortisona inativa em forma receptora ativa de cortisol. Estes atuam em diversos sistemas e metabolismos do corpo, mas com relação cardiovascular ele atua aumentando a pressão arterial por agir nos músculos lisos e através de mecanismos renais como aumento na taxa de filtração glomerular (TFG), retenção de sódio por meio dos túbulos contorcidos proximal e distal e perda de potássio no túbulo contorcido distal aumentando volume intravascular, além de aumentar a vasoconstrição. A liberação dessas catecolaminas é capaz de diminuir a vasodilatação mediada por óxido nítrico (LOERZ, C.; MASER, E., 2017; VENKATESH, B.; COHEN, J., 2019).

Existem dois receptores para os glicocorticóides: GR e MR. O MR é mais comum e tem maior afinidade para reconhecer baixas concentrações de cortisol (RAMAMOORTHY, S.; CIDLOWSKI, J.A., 2016). Mas, na situação de estresse, o receptor GR atua melhor na mediação da resposta do glicocorticóide. O receptor de glicocorticóide atua inibindo a expressão de genes pró-inflamatórios impedindo a translocação e os efeitos das citocinas. No mesmo estudo, os receptores intracelulares de corticosteróide do tipo GR, é dividido em três domínios, sendo um domínio de transativação N-terminal (NTD), outro de domínio

central de ligação ao DNA (DBD) e por fim de domínio C-terminal de ligação ao ligante (LBD). Além do mais, essa classe de medicamentos atua em vias genômicas e vias não genômicas. A via não genômica, relacionada ao receptor GR ligado a membrana plasmática que pode induzir alguns efeitos anti-inflamatórios de quinases através da estimulação da via da proteína quinases, resultando no efeito de inibir a fosfolipase A2α citosólica, enquanto a fosfatidilinositol 3-quinase quando ativada leva à indução de óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e subsequente produção de óxido nítrico. Dessa forma o receptor GR endotelial é um regulador crítico da síntese de NO na sepse.

Ademais, mostra-se que os corticosteróides podem desamparar a sinalização do receptor de células T através da inibição não genômica da quinase relacionada ao oncogene FYN e da proteína tirosina quinase, específica de linfócitos pelo receptor de glicocorticóide.

Portanto vale destacar, que a presença de GR endotelial é necessária para que o medicamento desta classe atue e tentar condições melhores de tratamento em infecções induzidas por lipopolissacarídeo (LPS). Essa ligação do corticóide não atinge e ativa apenas o receptor, mas também libera proteínas acessórias que participam das cascatas de sinalização secundária para ajudar ainda mais na infecção (RAMAMOORTHY, S.; CIDLOWSKI, J.A., 2016).

Em outro estudo foi visto que o tratamento em particular, com hidrocortisona diminuiu os níveis de citocinas anti-inflamatórias, como receptores solúveis de TNF I e II e IL-10, tendo apenas efeitos limitados na expressão de HLA-DR por monócitos circulantes (ANNANE, D. et al, 2017). Na sepse, os glicocorticóides podem diminuir a expressão de HLA-DR nos monócitos circulantes em um nível transcricional por meio de uma diminuição na transcrição do transativador A de classe II. Em relação à essa classe de medicamento, tem -se como objetivo diminuir as reações de células sanguíneas que causam uma maior inflamação, como por exemplo, diminuir as ações dos leucócitos no organismo. Quando os glicocorticóides se infiltram na célula alvo, acontece um processo chamado transativação, onde a célula hospedeira é estimulada a replicar os componentes genéticos de um vírus e codifica os mediadores inflamatórios. Logo essa sequência codificada, é responsável pelo efeito terapêutico (ANNANE, D. et al, 2017).

Os corticosteróides são drogas adicionais para o

tratamento de choque por vasodilatação, geralmente causados pela sepse e atuam por meio de modulação imunológica e cardiovascular. Esses hormônios, principalmente, com relação a imunomodulação, ele é capaz de atuar como anti-inflamatório e imunossupressor, capacitando neutrofilia às custas de linfocitopenia, diminuindo células inflamatórias ativas no local da inflamação. Responsabiliza-se pela indução de fator nuclear NF-kb ou ligação direta do cortisol na molécula NF-kb impedindo a translocação nuclear inibindo a produção de citocinas (VENKATESH, B.; COHEN, J., 2019).

A realização de um estudo duplo-cego avaliou pacientes com choque séptico em ventilação mecânica, onde foram designados a receber hidrocortisona 200 mg por dia ou placebo por 7 dias para avaliação do desfecho primário de morte em 90 dias. A taxa de mortalidade em 90 dias não foi influenciada, mas desfechos secundários foram melhores em uso de corticóide pois demonstraram liberação precoce de ventilação mecânica e alta da UTI, menores índices de transfusão sanguínea e resposta rápida ao choque (VENKATESH, B. et al., 2018).

A administração de hidrocortisona pode ser realizada em bolus ou por infusão, onde foi demonstrado uma atenuação de resposta inflamatória e reversão do choque. Porém os dados são limitados, e os estudos evidenciam benefício hemodinâmico em ambas as vias de administração, sendo assim no momento não existem recomendações específicas. O tratamento com hidrocortisona não tem recomendação para duração superior há 7 dias (VENKATESH, B.; COHEN, J., 2019). A diretriz recomenda o uso de 200 a 300mg por dia em doses fracionadas de seis em seis horas ou de oito em oito horas (KAUFMAN, D.A., 2022)

Na sepse, há um estresse muito alto no organismo e com isso, há desregulação na síntese do cortisol, quando este está circulante no plasma sanguíneo, liga se com alta afinidade na globulina ligadora de corticosteróide (CBG), e também se liga na albumina mas em menores quantidades, respectivamente em proporções 80/90% e 10/15%. Sob essas condições estressantes, um aumento nos níveis de cortisol leva a um aumento na fração livre em circulação e saturação da globulina ligadora de corticosteróide, e com isso o metabolismo do cortisol também é reduzido (ANNANE, D. et al, 2017). Também foi mostrado uma resistência aos glicocorticóides em vários tecidos por conta da sepse, pois essa doença, traz desequilíbrio nos receptores alfa (GR- α) e beta (GR- β) dificultando o

efeito terapêutico desejado, uma vez que, a resistência pode indicar níveis elevados de mortalidade (DENDONCKER, K.; LIBERT, C., 2017).

O tratamento com glicocorticóides modificou a inflamação sistêmica de desregulada (resposta guiada por NF-kB, reparo pulmonar mal-adaptativo) para uma resposta mais disciplinada (resposta guiada por GR α , reparo pulmonar adaptativo), com redução nos índices de alvéolo-capilar permeabilidade da membrana e marcadores de inflamação, hemostasia e reparação tecidual (ANNANE, D. et al, 2017). Neste estudo, relaciona o grau de elevação das citocinas inflamatórias como por exemplo, TNF, IL-1 β e IL-6, onde essa elevação de citocinas por tempo prolongado na alta hospitalar está associada a resultados adversos a longo prazo. Foi relatado a retirada de glicocorticóides exógenos sem ter feito uma redução gradual, resultando em um feedback negativo na produção de cortisol endógeno, causando uma insuficiência adrenal. Essa retirada de forma rápida e precoce pode levar a uma recaída clínica no paciente com sepse, portanto sempre fazer uma diminuição paulatina adequada com essa droga (CHARMANDARI, E.; NICOLAIDES, N.C.; 2014).

Sabe-se, que a doença sepse, causa uma desregulação no eixo hipotálamo- hipófise- adrenal, interferindo desde a produção do cortisol até o uso deste pelas células (ANNANE, D. et al., 2018). Os corticosteróides melhoram a função cardiovascular por aumentar a atividade mineralocorticóide e aumentar a resistência vascular sistêmica para restaurar o volume sanguíneo efetivo, um efeito parcialmente relacionado ao receptor endotelial de glicocorticóide. Além do mais, reduzem a inflamação, em parte pela inibição do fator nuclear kappa B (NF-kB), sendo uma via inflamatória que fica desregulada por conta da doença crítica.

A partir de outros estudos, foi concluído que o tratamento em conjunto com a hidrocortisona tem sido eficaz e para assim ser utilizado com maior segurança. Embora esse tratamento apresentou melhora, tem tido efeitos colaterais por conta da hidrocortisona citados como, hiperglicemia, hipertensão e hipernatremia, porém, são distúrbios corrigíveis. Além do mais, nesse estudo mostra uma menor permanência na unidade hospitalar, maior tempo de dias livres de vasopressores e melhora da ventilação mecânica quando comparados com placebos, concluindo em menos dias de tratamento e maiores chances de melhora do quadro (BRIEGEL, J.; HUGE, V.; MÖHNLE, P., 2018).

De acordo com o seguinte estudo, pacientes diagnosticados com sepse grave receberam hidrocortisona precoce com a intenção de impedir a evolução para o choque séptico (KEH, D. et al., 2016). Porém, não houveram resultados significativos em relação ao grupo da hidrocortisona com o grupo placebo, pois os dois grupos apresentaram a mesma porcentagem em relação aos dias de evolução para o choque séptico (BRIEGEL, J.; HUGE, V.; MÖHNLE, P., 2018). Ademais, quando comparado com o grupo placebo, a hidrocortisona obteve melhores respostas em relação a pacientes que além da sepse, tinham pneumonia e tiveram uma melhor associação de sobrevida nesses pacientes com a melhora da oxigenação. O grupo que recebeu hidrocortisona reduziu o delírio, uma doença que também poderia ser desencadeada ao longo do tratamento. É recomendado o uso de tratamento com a hidrocortisona em pacientes que não conseguiram uma reposição volêmica adequada com o uso de vasopressores. no estudo CORTICUS a reversão do choque séptico foi aumentada com a administração da hidrocortisona ((KEH, D. et al., 2016; BRIEGEL, J.; HUGE, V.; MÖHNLE, P., 2018).

CONCLUSÃO

Mesmo com a os scores de classificação de qSOFA e SOFA, muitos casos de sepse passam sem diagnóstico precoce, de modo a ser uma doença com alta morbimortalidade.

Estudos mostram que o uso da hidrocortisona no início do tratamento da doença não foi efetiva, mas ao introduzir em pacientes em choque séptico, reverteu em menos tempo, quando comparado com os que utilizaram o placebo e além da reversão do choque, foi mostrado melhora clínica em relação ventilação mecânica e na permanência internado em rede hospitalar (UTI).

Com relação a N-acetilcisteína as análises realizadas mostram redução de processos inflamatórios, além de controlar crescimento bacteriano em locais de mucosa gástrica, cateteres e vagina. Sendo assim, os estudos mostram eficácia antimicrobiana In-vitro e outros in-vivo. Em contrapartida, com relação à SIRS e sepse a NAC mostrou-se ineficaz na morbimortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ABOUSSOUAN](#), Loutfi Sami. Role of mucoactive agents and secretion clearance techniques in COPD. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/role-of-mucoactive-agents-and-secretion-clearance-techniques-in-copd?search=efeito%20antimicrobiano%20de%20acetilcisteina&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1%20%3C>. Acesso em: 9 maio 2023.

[ANNANE](#), Djillali et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). **Intensive care medicine**, v. 43, p. 1781-1792, 2017.

[ANNANE](#), Djillali et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 9, p. 809-818, 2018.

[BELLO](#), Salvador e cols. O tabagismo aumenta o risco de morte por pneumonia pneumocócica. **Chest**, v. 146, n. 4, pág. 1029-1037, 2014.

[BOSCH](#), Nicholas A. et al. Practice patterns in the initiation of secondary vasopressors and adjunctive corticosteroids during septic shock in the United States. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 12, p. 2049-2057, 2021.

[BRACHT](#), Hendrik; HAFNER, Sebastian; WEISS, Manfred. Sepsis-update: definition und Epidemiologie. **AINS-Anästhesiologie- Intensivmedizin- Notfallmedizin- Schmerztherapie**, v. 54, n. 01, p. 10-20, 2019.

[BRIEGEL](#), Josef; HUGE, Volker; MÖHNLE, Patrick. Hydrocortisone in septic shock: all the questions answered?. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. Suppl 17, p. S1962, 2018.

[CALVERLEY](#), Peter; ROGLIANI, Paola; PAPI, Alberto. Safety of N-acetylcysteine at high doses in chronic respiratory diseases: a review. **Drug safety**, v. 44, p. 273-290, 2021.

[CARRASQUEIRO](#), Gabriela Teixeira. **Epigenetic alterations in sepsis**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade do Algarve (Portugal).

[BROWN](#), Ryan M. et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 200, n. 12, p. 1487-1495, 2019.

[CHARMANDARI](#), Evangelia; NICOLAIDES, Nicolas C.; CHROUSOS, George P. Adrenal insufficiency. **The Lancet**, v. 383, n. 9935, p. 2152-2167, 2014.

- [CHEN](#), Yen-Jung et al. Epidemiology of sepsis in Taiwan. **Medicine**, v. 98, n. 20, 2019.
- [CHENG](#), Shih-Chin et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. **Nature immunology**, v. 17, n. 4, p. 406-413, 2016.
- [CHLUMSKY](#), Ondrej et al. Evaluation of the Antimicrobial Efficacy of N-Acetyl-L-Cysteine, Rhamnolipids, and Usnic Acid—Novel Approaches to Fight Food-Borne Pathogens. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 21, p. 11307, 2021.
- [CUTLER](#), Nathan S. Diagnosticando a sepse: qSOFA não é a ferramenta que estamos procurando. **The American Journal of Medicine**, v. 133, n. 3, pág. 265-266, 2020.
- [DENDONCKER](#), Karen; LIBERT, Claude. Glucocorticoid resistance as a major drive in sepsis pathology. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 35, p. 85-96, 2017.
- [DENG](#), Meihong et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis. **Immunity**, v. 49, n. 4, p. 740-753. e7, 2018.
- [DE WAELE](#), Jan et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. **BMC infectious diseases**, v. 14, p. 1-17, 2014.
- [DINICOLA](#), S. et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 18, n. 19, p. 2942-2948, 2014.
- [FRAGA](#), Cassiana; DAMÁSIO, Danusa; DAL-PIZZOL, Felipe. Stratification to predict the response to antioxidant treatment in critical care: a translational study. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 32, n. 1, p. 108-114, 2020.
- [GAVELLI](#), Francesco; CASTELLO, Luigi Mario; AVANZI, Gian Carlo. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. **Internal and Emergency Medicine**, v. 16, n. 6, p. 1649-1661, 2021.
- [GEORGES](#), S. et al. Impact of Haemophilus influenzae type b vaccination on the incidence of invasive Haemophilus influenzae disease in France, 15 years after its introduction. **Epidemiology & Infection**, v. 141, n. 9, p. 1787-1796, 2013.
- [GOTTS](#) Jeffrey E.; MATTHAY, Michael A. Sepse: fisiopatologia e manejo clínico. **Bmj**, v. 353, 2016.
- [HOLUBAR](#), Marisa et al. Bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: An update on new therapeutic approaches. **Infectious Disease Clinics**, v. 34, n. 4, p. 849-861, 2020.
- [HORAK](#), Jan et al. Back to basics: recognition of sepsis with new definition. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 11, p. 1838, 2019.
- [HUANG](#), Min; CAI, Shaoli; SU, Jingqian. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 21, p. 5376, 2019.
- [JANG](#), Sungil; BAK, Eun-Jung; CHA, Jeong-Heon. N-acetylcysteine prevents the development of gastritis induced by Helicobacter pylori infection. **Journal of Microbiology**, v. 55, p. 396-402, 2017.
- [KAUFMAN](#), David A. Glucocorticoid therapy in septic shock in adults. UpToDate. **Wolters Kluwer**, 2022.
- [KEH](#), Didier et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. **Jama**, v. 316, n. 17, p. 1775-1785, 2016.
- [KULLAR](#), Ravina et al. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 3, p. 576-586, 2016.
- [LEE](#), Jisoo; LEVY, Mitchell M. Treatment of patients with severe sepsis and septic shock: current evidence-based practices. **Rhode Island Medical Journal**, v. 102, n. 10, p. 18-21, 2019.
- [LEVI](#), Marcel; VAN DER POLL, Tom. Coagulation in patients with severe sepsis. In: Seminars in Thrombosis and Hemostasis. **Thieme Medical Publishers**, 2015. p. 009-015.
- LEVY, Bruno et al. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. **Critical care**, v. 22, n. 1, p. 1-11, 2018.
- [LEVY](#), Mitchell M.; EVANS, Laura E.; RHODES, Andrew. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. **Intensive care medicine**, v. 44, p. 925-928, 2018.
- [LEWIS](#), Joseph M.; FEASEY, Nicholas A.; RYLANCE, Jamie. Etiologia e resultados da sepse em adultos na África subsaariana: uma revisão sistemática e meta-análise. **Critical Care**, v. 23, n. 1, pág. 1-11, 2019.
- [LIU](#), Di et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. **Military Medical Research**, v. 9, n. 1, p. 1-19, 2022.
- [LOERZ](#), Christine; MASER, Edmund. The cortisol-activating enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skeletal muscle in the pathogenesis of the metabolic syndrome. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 174, p. 65-71, 2017.
- [LORENCIO CÁRDENAS](#), Carolina et al. Tendências da mortalidade em pacientes sépticos de acordo com a falência de diferentes órgãos durante 15 anos. **Critical Care**, v. 26, n. 1, pág. 1-12, 2022.

- [MCCARTY](#), Todd P.; [WHITE](#), Cameron M.; [PAPPAS](#), Peter G. Candidemia and invasive candidiasis. **Infectious Disease Clinics**, v. 35, n. 2, p. 389-413, 2021.
- [MARIANSDATTER](#), Saga Elise et al. Differences in reported sepsis incidence according to study design: a literature review. **BMC medical research methodology**, v. 16, p. 1-13, 2016.
- [PEDRE](#), Brandán et al. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. **Pharmacology & therapeutics**, v. 228, p. 107916, 2021
- [PEI](#), Yanping et al. Biological activities and potential oral applications of N-acetylcysteine: progress and prospects. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2018, 2018.
- [PURCAREA](#), Adrian; [SOVAILA](#), Silvia. Sepsis, a 2020 review for the internist. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 58, n. 3, p. 129-137, 2020.
- [RAGHU](#), Ganesh et al. The multifaceted therapeutic role of N-acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress. **Current Neuropharmacology**, v. 19, n. 8, p. 1202, 2021
- [RAMAMOORTHY](#), Sivapriya; [CIDLOWSKI](#), John A. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 42, n. 1, p. 15-31, 2016.
- [RAYMOND](#), Steven L. et al. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 10, p. 2564-2573, 2017.
- [RHODES](#), Andrew et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. **Intensive care medicine**, v. 43, p. 304-377, 2017.
- [SAAG](#), Kenneth G.; [FURST](#), Daniel E. Major side effects of systemic glucocorticoids. 2012.
- [ŠALAMON](#), Špela et al. Medical and dietary uses of N-acetylcysteine. **Antioxidants**, v. 8, n. 5, p. 111, 2019.
- [SALOMÃO](#), R. et al. Sepsis: evolving concepts and challenges. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, 2019.
- [SINGER](#), M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016.
- [SINGH](#), Shashank; [KERNDT](#), Connor C.; [DAVIS](#), David. **Ringer's Lactate**. 2018.
- [SRZIC](#), Ivana; [NESEK](#), V.; [TUNJIĆ](#), D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. **Acta Clin Croat [Internet]**, v. 61, n. 1, p. 67-72, 2022.
- [SZAKMANY](#), Tamas; [HAUSER](#), Balázs; [RADERMACHER](#), Peter. N acetylcysteine for sepsis and systemic inflammatory response in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2012.
- [TAEB](#), Abdalsamih M.; [HOOPER](#), Michael H.; [MARIK](#), Paul E. Sepsis: current definition, pathophysiology, diagnosis, and management. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 3, p. 296-308, 2017.
- [TARDIOLO](#), Giuseppe; [BRAMANTI](#), Placido; [MAZZON](#), Emanuela. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3305, 2018.
- [THOMPSON](#), Kelly; [VENKATESH](#), Balasubramanian; [FINFER](#), Simon. Sepsis and septic shock: current approaches to management. **Internal Medicine Journal**, v. 49, n. 2, p. 160-170, 2019.
- [TURNER](#), Nicholas A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 4, p. 203-218, 2019.
- [VARGAS](#), Ana Elisa Assad Teixeira et al. SEPSIS secundária a Covid-19: fisiopatologia e manejo clínico: SEPSIS secondary to Covid-19: pathophysiology and clinical management. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 13682-13692, 2022.
- [VENKATESH](#), Balasubramanian et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 9, p. 797-808, 2018.
- [VENKATESH](#), Balasubramanian; [COHEN](#), Jeremy. Hydrocortisone in vasodilatory shock. **Critical Care Clinics**, v. 35, n. 2, p. 263-275, 2019.
- [VINCENT](#) Jean-Louis e cols. Frequência e mortalidade do choque séptico na Europa e América do Norte: uma revisão sistemática e metanálise. **Cuidados críticos**, v. 23, n. 1, pág. 1-11, 2019.
- [VOLKMANN](#), Elizabeth R. et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. **The Journal of Rheumatology**, v. 40, n. 10, p. 1646-1649, 2013.
- [ZADROGA](#), Rebecca et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. **Clinical infectious diseases**, v. 56, n. 6, p. 790-797, 2013.