UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

ANA PAULA RIBEIRO RUCKS

TEMPO DE INÍCIO DE VASOPRESSORES EM CHOQUE SÉPTICO E MORTALIDADE: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Porto Alegre
2025

ANA PAULA RIBEIRO RUCKS

TEMPO DE INÍCIO DE VASOPRESSORES EM CHOQUE SÉPTICO E MORTALIDADE: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Gilberto Friedman
Coorientador: Rafael Barberena Moraes

Porto Alegre

2025

CIP - Catalogação na Publicação

Rucks, Ana Paula Ribeiro
TEMPO DE INÍCIO DE VASOPRESSORES EM CHOQUE SÉPTICO E MORTALIDADE: UMA COORTE RETROSPECTIVA / Ana Paula Ribeiro Rucks. -- 2025.
42 f.
Orientador: Gilberto Friedman.

Coorientador: Rafael Barberena Moraes.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. Choque séptico. 2. Noradrenalina. 3. Mortalidade. I. Friedman, Gilberto, orient. II. Moraes, Rafael Barberena, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ANA PAULA RIBEIRO RUCKS

TEMPO DE INÍCIO DE VASOPRESSORES EM CHOQUE SÉPTICO E MORTALIDADE: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Dissertaçao apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Aprovado em: 07/08/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof.a Roselaine Pinheiro de Oliveira,
PPGPNEUMO-UFRGS

Dr. Wagner Luis Nedel
Grupo Hospitalar Conceição

Dr. Murillo Santucci Cesar de Assunção
Hospital Albert Einstein

Prof. Dr. Gilberto Friedman
PPGPNEUMO-UFRGS

Educação não transforma o mundo. Educação
muda as pessoas. Pessoas transformam o mundo.
Paulo Freire

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre me incentivaram ao estudo e constante aperfeiçoamento, tanto nos caminhos da Medicina, quanto na Vida.

Ao Dr. Leandro Ribeiro Rucks, meu colega de profissão e irmão, incansável em me mostrar que, quando realmente queremos, sempre conseguimos – não importa quão difíceis sejam os obstáculos.

Aos meus orientadores, em especial ao Prof. Dr. Gilberto Friedman, que definitivamente modificou o curso da minha história de vida ao me conduzir para a Medicina Intensiva.

À Prof. Dra. Nina Rosa Furtado, pelos seus ensinamentos e conselhos desde os tempos de faculdade.

Ao Dr. Márcio Acosta Maldonado, meu colega de trabalho e amigo, por nossas conversas e piadas diárias, que me trouxeram leveza, mesmo em tempos difíceis.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que me proporcionou a oportunidade de estudar seus pacientes – os quais me oferecem aprendizado constante.

RESUMO

Introdução e objetivos: Choque séptico é um importante problema de saúde associado à alta morbidade e mortalidade. O tempo para início de ressuscitação volêmica e da infusão dos antimicrobianos tem recomendações bem embasadas, mas não há clareza quanto ao momento apropriado para iniciar drogas vasoativas. O objetivo deste trabalho é demonstrar se existe associação entre a taxa de mortalidade e o tempo de início da infusão de noradrenalina após o diagnóstico de choque séptico.

Métodos: Realizado estudo de coorte composta por pacientes admitidos no CTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (hospital terciário vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Os dados foram coletados a partir do banco de dados do Programa Intra-hospitalar de Combate à Sepse - PICS. Entraram para a análise pacientes com diagnóstico de choque séptico, maiores de 18 anos, com internação no CTI maior que 24hs e sem critérios para terminalidade.

Resultados: Foram incluídos para análise 161 pacientes. Estes foram estratificados como grupo precoce (com início de noradrenalina antes de 3hs) e grupo tardio (iniciaram noradrenalina após 3hs) - a partir do diagnóstico de choque séptico. Os grupos foram homogêneos. Realizamos uma análise univariada, na qual não ocorreu diferenças na mortalidade entre os grupos quando os comparamos em termos de balanço hídrico em 6h e 24h, assim como dose total de noradrenalina usada durante a internação. Após ajuste para o tempo de início de vasopressor, não houve diferença entre os grupos em termos de mortalidade [OR 1,020 (95% CI 0,946 – 1,101)]. Quando analisados desfechos secundários, como tempo de estadia intra-hospitalar e no CTI, bem como tempo fora de ventilação mecânica, também não houve diferenças entre os grupos estudados.

Conclusão: Neste estudo retrospectivo o tempo de início do uso de noradrenalina no choque séptico não se associou a mortalidade, bem como tempo de internação ou tempo fora de ventilação mecânica .

Palavras-chave: choque séptico, noradrenalina, mortalidade

ABSTRACT

Introduction and objectives: Septic shock is an important health problem associated with high morbidity and mortality. Although the time to start volume hydration and antimicrobials is well established, there is no clear evidence regarding the appropriate time to start vasopressors. The objective of this work is to demonstrate whether there is a significant difference in mortality rates between starting norepinephrine or earlier after the diagnosis of septic shock, either before or during fluid resuscitation.

Methods: Cohort study composed of patients admitted to the ICU of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (tertiary hospital linked to the Federal University of Rio Grande do Sul). Data were collected in the Intra-hospital Program to Combat Sepsis - PICS database. Patients diagnosed with septic shock, over 18 years of age, with hospitalization in the ICU for more than 24 hours and without criteria for terminality, entered the analysis.

Results: 161 patients were included for analysis. These were stratified into an early group (starting noradrenaline before 3 hours) and a late group (starting noradrenaline after 3 hours) - based on the diagnosis of septic shock. The groups were homogeneous. We performed a univariate analysis, which showed no differences in mortality between the groups when we compared them in terms of fluid balance at 6 hours and 24 hours, as well as the total dose of noradrenaline during hospitalization. After adjustment for vasopressor initiation time, there was no difference between groups in terms of mortality [OR 1.020 (95% CI 0.946 – 1.101)]. When secondary outcomes were developed, such as length of stay in hospital and in the ICU, as well as time off mechanical ventilation, there were also no differences between the trained groups.

Conclusion: The time of initiation of noradrenaline use in septic shock was not associated with mortality, length of stay or time off of mechanical ventilation.

Keywords: septic shock, norepinephrine, mortality

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Manejo hemodinâmico no choque séptico 21
Figura 2. Fluxograma 21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos dos grupos 31
Tabela 2. Quantitativo de volume de fluidos administrados no CTI e dose total de noradrenalina 33
Tabela 3. Desfechos 33
Tabela 4. Regressão logística múltipla de fatores de risco para mortalidade em 28 dias 33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DM	Diabete Melito
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de Massa Corporal
PAM	Pressão Arterial Média
PICS	Programa Intra-hospitalar de Combate à Sepse
SAPS3	Simplified Acute Physiology Score 3
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock
SUS	Sistema Único de Saúde
NO	Óxido nítrico
PCF	Pressão crítica de fechamento
IV	Intravenoso
PVC	Pressão venosa central
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
1.1 JUSTIFICATIVA 14
1.2 OBJETIVOS 15
1.2.1 Objetivo geral 15
1.2.2 Objetivos específicos 15
2 MÉTODOS 16
2.1 Pacientes 16
2.2 Dados 16
2.3 Desfechos 17
2.4 Análise Estatística 17
2.5 Ética 18
3 REVISÃO DA LITERATURA 19
4 ARTIGO: O INÍCIO PRECOCE DE VASOPRESSORES EM CHOQUE SÉPTICO NÃO ESTÁ ASSOCIADO A MELHORA DA SOBREVIDA: ANÁLISE DE COORTE RETROSPECTIVA 24

1 INTRODUÇÃO

Sepse é uma disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada por parte do hospedeiro devido a uma infecção (1). Choque séptico é um importante problema de saúde associado à alta morbidade e mortalidade (2,3). A diretriz Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock recomenda um pacote de medidas, como ressuscitação volêmica, início de antibióticos de amplo espectro o mais precocemente possível e, naqueles pacientes com sinais de choque séptico, o uso de drogas vasoativas – o qual a noradrenalina deve ser a droga de primeira linha (4).

Os pacientes com choque séptico desenvolvem um estado inflamatório que resultam em dano do endotélio vascular e extravasamento do glicocálix endotelial, o que resulta em aumento da permeabilidade vascular, disfunção da microcirculação e vasodilatação (5). A terapia de primeira linha para mitigar o comprometimento hemodinâmico é restaurar o volume intravascular e, consequentemente aumentar o débito cardíaco e a oferta de oxigênio. A SSC recomenda ressuscitação volêmica imediatamente ao reconhecimento de sepse ou choque séptico, tanto nos casos suspeitos quanto confirmados. Entretanto, o efeito da ressuscitação volêmica é perdido dentro de 30 a 60 minutos, limitando o seu benefício ao ser administrado novas doses (6–8). Em 2001, o Dr. Rivers propôs um protocolo baseado em metas hemodinâmicas para o manejo de pacientes sépticos nas primeiras 6 horas, e a principal intervenção que evitou o colapso cardiovascular foi a administração de 30ml/kg de solução cristalóide (9). Entre 2014 e 2017, outros estudos como ProMISE (10), ARISE (11), ProCESS (12) e PRISM (13) demonstraram que essa terapia precoce guiada por metas não foi superior ao manejo mais conservador, mas os pacientes foram randomizados após a infusão de aproximadamente 30 ml/kg, reforçando o efeito da reposição hemodinâmica.

A importância do imediato início do uso de antimicrobianos em pacientes com sepse e choque séptico é bem documentada, havendo uma forte associação com pior desfecho com a cada hora de atraso no início de antibióticos para os pacientes com choque séptico (14,15). Portanto, o início de antibióticos na primeira hora do diagnóstico definitivo ou provável de sepse é imperativo.

O início de ressuscitação volêmica é sugerido ser iniciado nas primeiras 3hs da hipotensão induzida por sepse ou choque séptico; os antimicrobianos devem ser administrados imediatamente . Entretanto, o SSC não oferece claras evidências quanto ao tempo apropriado para iniciar drogas vasoativas – o que resulta em variações na prática

clínica (16–18). O choque séptico é uma condição crítica caracterizada por hipotensão persistente e hipoperfusão de órgãos, que requer intervenção rápida para restaurar a estabilidade hemodinâmica. Tradicionalmente, a noradrenalina é administrada após a expansão volêmica, mas evidências emergentes sugerem que a administração precoce pode ser benéfica.

Estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados indicam que a administração precoce de noradrenalina pode reduzir a mortalidade a curto prazo, diminuir o volume de fluidos administrados e melhorar o controle do choque em comparação com a administração tardia (19–22). A noradrenalina, ao aumentar rapidamente a pressão arterial média (PAM), pode reduzir a duração da hipotensão e, consequentemente, a hipoperfusão de órgãos, o que é crucial para melhorar os desfechos em pacientes com choque séptico (19,23). O estudo CENSER (23) mostrou menor incidência de edema pulmonar cardiogênico e arritmias cardíacas.

Além disso, a administração precoce de noradrenalina pode ser particularmente vantajosa em pacientes com hipotensão profunda ou em situações onde a sobrecarga de fluidos pode ser prejudicial, como na síndrome do desconforto respiratório agudo (19). Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Ahn et al. não encontrou diferença significativa na mortalidade geral entre a administração precoce e tardia de noradrenalina em ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais (24). No entanto, em ECRs sem uma estratégia restritiva de fluidos, a administração precoce de noradrenalina foi associada a uma mortalidade significativamente menor, corroborando que o uso precoce de vasopressores pode ser mais benéfico em cenários onde a sobrecarga de fluidos é uma preocupação.

Portanto, a investigação contínua sobre o uso precoce de noradrenalina é essencial para definir protocolos de tratamento mais eficazes e personalizados para pacientes com choque séptico, potencialmente melhorando a sobrevivência e reduzindo complicações associadas ao tratamento. Além disso, vale investigar o benefício de analisar intervenções por meio de estudos observacionais, refletindo condições de vida real, em contraste ao ambiente controlado dos ensaios clínicos randomizados.

1.1 JUSTIFICATIVA

Pela alta morbidade e mortalidade do choque séptico, é válida e necessária a investigação de fatores relacionados ao manejo hemodinâmico que possam determinar piores

desfechos. Uma vez que o tempo ideal de administração de vasopressor não é consenso, a observação de que o uso precoce de noradrenalina no choque séptico se associa a taxas menores de mortalidade merece ser estudada. Além disso, como o balanço hídrico excessivamente positivo é prejudicial a pacientes com choque séptico, se o início precoce de vasopressor estiver associada a menor mortalidade e a uma redução do volume total infundido na tentativa de alcançar uma PAM de 65 mmHg, esse achado poderia ser uma possível explicação a um eventual benefício dessa estratégia.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre o tempo do início de noradrenalina após o diagnóstico de choque séptico, seja antes ou durante a ressuscitação com fluidos, a taxa de mortalidade em 28 dias.

1.2.2 Objetivos específicos

Demonstrar se existe uma associação entre o volume total de fluidos intravenosos em 6 e 24 horas e o tempo de início de noradrenalina

Demonstrar se existe uma associação entre a dose total de noradrenalina administrada e o tempo de início da infusão de noradrenalina

Demonstrar se existe associação entre início de infusão de noradrenalina e duração da ventilação mecânica

Demonstrar se existe associação entre o tempo de internação em CTI e o tempo de início da infusão de noradrenalina

2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte cuja amostra foi composta por pacientes admitidos no CTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (um hospital terciário vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Os dados foram coletados a partir do banco de dados do Programa Intra-hospitalar de Combate à Sepse - PICS. Este programa institucional tem por finalidade fazer um levantamento de dados a respeito da população de pacientes que internam com sepse e choque séptico, pesquisando a incidência de desfechos, como disfunções orgânicas e mortalidade. Entraram para a análise aqueles pacientes com diagnóstico de choque séptico de acordo com o consenso SEPSIS-3 (1) - compreende pacientes sépticos com hipotensão persistente, requerendo vasopressores para manter PAM acima de 65mmHg e tendo lactato sérico acima de 2mmol/L (18mg/dL) apesar de adequada ressuscitação volêmica.

2.1 Pacientes

Foram revisados 688 prontuários dos pacientes que internaram no CTI no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2021. Foram critérios para exclusão: pacientes menores de 18 anos, internação no CTI menor que 24 horas, prontuários com dados insuficientes, pacientes em cuidados paliativos, pacientes que não internaram no CTI, pacientes que não receberam noradrenalina, pacientes com infecção por SARS-Cov-2. Foram analisados 161 pacientes, conforme mostra o fluxograma na figura 1.

2.2 Dados

Os dados foram elaborados no editor de planilhas Excel (Microsoft). Nas planilhas foram inseridos dados como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabete melito (DM), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC), presença de neoplasia, presença de imunossupressão, local presumido de infecção, pressão arterial média basal (PAM), pontuações do escore de falência orgânica sequencial (SOFA) (25), momento do diagnóstico de choque séptico, tempo de início da infusão de noradrenalina em horas, volume total de fluidos administrados em 6 horas, volume total de fluidos intravenosos administrados em 24 horas, dose total em miligramas de noradrenalina administrada até o óbito ou alta do CTI, mortalidade em 28 dias, tempo de internação em CTI e no hospital.

O tempo de início do vasopressor foi definido como o tempo entre a primeira PAM registrada menor que 65 mmHg e o momento em que o vasopressor foi iniciado. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo precoce (no qual os pacientes receberam noradrenalina antes de 3hs a partir do diagnóstico de choque séptico); e grupo tardio (formado por pacientes que receberam noradrenalina a partir de 3hs do diagnóstico). Este ponto de corte de 3hs foi baseado no estudo de Xu et al (20), o qual analisou 4.253 pacientes com choque séptico e comparou aqueles que receberam noradrenalina nas primeiras 3 horas após o diagnóstico com aqueles que receberam após esse período. Os resultados mostraram que a administração precoce (≤3h) esteve associada a menor mortalidade em 28 dias (30,0% vs. 37,8%), maior tempo de sobrevida, menor tempo de internação em UTI e hospitalar, menor duração de uso de noradrenalina e ventilação mecânica, além de menor progressão de falência orgânica nas primeiras 24 horas.

2.3 Desfechos

Foram analisados os seguintes desfechos clínicos: a taxa de mortalidade em 28 dias, tempo de internação em CTI e no hospital; tempo em ventilação mecânica durante a internação.

2.4 Análise Estatística

As características basais serão expressas como média (± desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) para variáveis contínuas ou proporções para variáveis categóricas. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade dos dados contínuos. Variáveis contínuas normalmente distribuídas foram analisadas usando-se o teste *t* e variáveis contínuas não normalmente distribuídas usando o teste U de Mann-Whitney. O teste exato de Fisher foi usado para analisar as variáveis categóricas. A regressão logística multivariada foi realizada para determinar os preditores para mortalidade em 28 dias e para explicar os potenciais confundidores. Variáveis candidatas foram selecionadas a partir da análise univariada com base em um valor $p \leq 0,2$ ou aquelas que foram consideradas clinicamente relevantes. Em todas as análises, foi adotado como nível para significância estatística um p-valor$< 0,05$. Os dados foram analisados utilizando o software SPSS (versão 25.0, IBM Corp, Armonk, NY).

2.5 Ética

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA em agosto de 2021, através da Plataforma Brasil, sob o registro CAEE n. 57438122.7.0000.5327. Foi dispensada a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido aos pacientes, pois tratou-se de revisão de prontuário. Todos os integrantes da pesquisa assinaram o documento "declaração de cumprimento da LGPD". O estudo foi desenvolvido com recursos próprios dos pesquisadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801–10.

2. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA. 2014 Jul 2;312(1):90–2.

3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 1;193(3):259–72.

4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181–247.

5. Bissell BD, Mefford B. Pathophysiology of Volume Administration in Septic Shock and the Role of the Clinical Pharmacist. Ann Pharmacother. 2020 Apr;54(4):388–96.

6. Aya HD, Ster IC, Fletcher N, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M. Pharmacodynamic Analysis of a Fluid Challenge. Crit Care Med. 2016 May;44(5):880–91.

7. Nunes TSO, Ladeira RT, Bafi AT, de Azevedo LCP, Machado FR, Freitas FGR. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. Ann Intensive Care. 2014 Aug 1;4:25.

8. Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Oscier C, Rhodes A, et al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. Intensive Care Med. 2015 Jul;41(7):1247–55.

9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.

10. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1301–11.

11. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1496–506.

12. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014 May 1;370(18):1683–93.

13. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. N Engl J Med. 2017 Jun 8;376(23):2223–34.

14. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1589–96.

15. Johnston ANB, Park J, Doi SA, Sharman V, Clark J, Robinson J, et al. Effect of Immediate Administration of Antibiotics in Patients With Sepsis in Tertiary Care: A Systematic Review and

Meta-analysis. Clin Ther. 2017 Jan;39(1):190–202.e6.

16. Sacha GL, Bauer SR, Lat I. Vasoactive Agent Use in Septic Shock: Beyond First-Line Recommendations. Pharmacotherapy. 2019 Mar;39(3):369–81.

17. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM, Carrera P, Srivali N, Kittamongkolchai W, et al. Temporal trends in the utilization of vasopressors in intensive care units: an epidemiologic study. BMC Pharmacol Toxicol. 2016 May 7;17(1):19.

18. Reade MC, Huang DT, Bell D, Coats TJ, Cross AM, Moran JL, et al. Variability in management of early severe sepsis. Emerg Med J. 2010 Feb;27(2):110–5.

19. Monnet X, Lai C, Ospina-Tascon G, De Backer D. Evidence for a personalized early start of norepinephrine in septic shock. Crit Care. 2023 Aug 22;27(1):322.

20. Xu F, Zhong R, Shi S, Zeng Y, Tang Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. Am J Emerg Med. 2022 Apr;54:287–96.

21. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. Crit Care. 2014 Oct 3;18(5):532.

22. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020 Aug 6;24(1):488.

23. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019 May 1;199(9):1097–105.

24. Ahn C, Yu G, Shin TG, Cho Y, Park S, Suh GY. Comparison of Early and Late Norepinephrine Administration in Patients With Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2024 Dec;166(6):1417–30.

25. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998 Nov;26(11):1793–800.

26. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019 May 31;23(1):196.

27. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. Lancet Infect Dis. 2017 Nov;17(11):1180–9.

28. Meng L, Wang Y, Zhang L, McDonagh DL. Heterogeneity and Variability in Pressure Autoregulation of Organ Blood Flow: Lessons Learned Over 100+ Years. Crit Care Med. 2019 Mar;47(3):436–48.

29. Hamzaoui O, Shi R. Early norepinephrine use in septic shock. J Thorac Dis. 2020 Feb;12(Suppl 1):S72–7.

30. Foulon P, De Backer D. The hemodynamic effects of norepinephrine: far more than an increase in blood pressure! Ann Transl Med. 2018 Nov;6(Suppl 1):S25.

31. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1726–34.

32. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. Intensive Care Med. 2005 Aug;31(8):1066–71.

33. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? Ann Transl Med. 2020 Jun;8(12):794.

34. Shi R, Braïk R, Monnet X, Gu WJ, Ospina-Tascon G, Permpikul C, et al. Early norepinephrine for patients with septic shock: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Crit Care. 2025 May 6;29(1):182.

35. Carlos Sanchez E, Pinsky MR, Sinha S, Mishra RC, Lopa AJ, Chatterjee R. Fluids and Early Vasopressors in the Management of Septic Shock: Do We Have the Right Answers Yet? J Crit Care Med (Targu Mures). 2023 Jul;9(3):138–47.

36. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. JAMA. 2019 May 28;321(20):2003–17.

37. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344–53.

38. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. Crit Care Med. 2017 Mar;45(3):386–94.

39. Hernández G, Kattan E, Ospina-Tascón G, Bakker J, Castro R, ANDROMEDA-SHOCK Study Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN). Capillary refill time status could identify different clinical phenotypes among septic shock patients fulfilling Sepsis-3 criteria: a post hoc analysis of ANDROMEDA-SHOCK trial. Intensive Care Med. 2020 Apr;46(4):816–8.

40. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. Crit Care. 2020 Feb 14;24(1):52.

41. Adda I, Lai C, Teboul JL, Guerin L, Gavelli F, Monnet X. Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock. Crit Care. 2021 Aug 21;25(1):302.

42. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. Br J Anaesth. 2018 Mar;120(3):517–24.

43. De Backer D, Pinsky M. Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why? Br J Anaesth. 2018 Mar;120(3):421–4.

44. Ospina-Tascón GA, Aldana JL, García Marín AF, Calderón-Tapia LE, Marulanda A, Escobar EP, et al. Immediate Norepinephrine in Endotoxic Shock: Effects on Regional and Microcirculatory Flow. Crit Care Med. 2023 Aug 1;51(8):e157–68.

45. Fiorese Coimbra KT, de Freitas FGR, Bafi AT, Pinheiro TT, Nunes NF, de Azevedo LCP, et al. Effect of Increasing Blood Pressure With Noradrenaline on the Microcirculation of Patients With Septic Shock and Previous Arterial Hypertension. Crit Care Med. 2019 Aug;47(8):1033–40.

46. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. 2018 Jun;44(6):925–8.

47. Yeo HJ, Lee YS, Kim TH, Jang JH, Lee HB, Oh DK, et al. Vasopressor Initiation Within 1 Hour of Fluid Loading Is Associated With Increased Mortality in Septic Shock Patients: Analysis of National Registry Data. Crit Care Med. 2022 Apr 1;50(4):e351–60.

48. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C, Miller T, Fernandez R, Guirgis FW. Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020 Jun;1(3):222–30.

49. Ye E, Ye H, Wang S, Fang X. INITIATION TIMING OF VASOPRESSOR IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Shock. 2023 Nov 1;60(5):627–36.

50. Ma CH, Healy J, Kinteh E, Ma CC, Tzeng CFT, Chou EH, et al. Extremely early initiation of vasopressors might not decrease short-term mortality for adults with septic shock: a systematic review and meta-analysis. Ann Intensive Care. 2025 Jan 27;15(1):18.

51. Vazquez G, Benito S, Rivera R, Spanish Project for the Epidemiological Analysis of Critical Care Patients. Simplified Acute Physiology Score III: a project for a new multidimensional tool for evaluating intensive care unit performance. Crit Care. 2003 Oct;7(5):345–6.

52. Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A, Taema KM, Abdel-Aziz A. Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. Arch Med Res. 2019 Aug;50(6):325–32.

53. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Crit Care Med. 2020 Dec;48(12):1862–70.

54. Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D, Park D, Rech MA. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. J Crit Care. 2020 Feb;55:145–8.

55. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, Kinnear F, Arendts G, Fatovich DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. Intensive Care Med. 2018 Dec;44(12):2070–8.

56. Gårdlund B, Dmitrieva NO, Pieper CF, Finfer S, Marshall JC, Taylor Thompson B. Six subphenotypes in septic shock: Latent class analysis of the PROWESS Shock study. J Crit Care. 2018 Oct;47:70–9.

57. Kusakabe A, Sweeny A, Keijzers G. Early vs. Late vassopressor therapy in the management of patients with sepsis and hypotension, A multicenter observational study. Arch Med Res. 2021 Nov;52(8):836–42.