

Drogas Vasopressoras nos Estados Choque: Qual é a Melhor Opção?

Vasopressors Drugs in the Shock State: Which is the Best Option?

Fernando Sabia Tallo^{1,2}, Hélio Penna Guimarães^{3,4,5}, Renato Delascio Lopes^{4,5,6}, Leticia Sandre Vendrame^{4,5}, Antonio Carlos Lopes⁷

*Recebido da UTI da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Apesar da terapia com fármacos vasopressores ser usada há décadas, poucos ensaios clínicos comparam os diferentes tipos utilizados nos diferentes tipos de choque. O objetivo deste estudo foi rever os principais estudos publicados, nas últimas décadas, para orientação quanto à escolha da melhor droga vasopressora nos diferentes estados de choque.

CONTEÚDO: Foram selecionados artigos na base de dados MedLine (1950-2008), por meio das palavras-chave: drogas vasoativas, drogas vasopressoras e choque. Adicionalmente, referências desses artigos, capítulos de livros e artigos históricos foram avaliados para esta revisão. Foram identificados e revisados 160 artigos. Foram considerados ensaios clínicos da língua inglesa, estudos retrospectivos e artigos de revisão. Os artigos foram avaliados por análise de método e determinação de limitações de desenho. Por não se tratar de uma metanálise, mas sim de uma revisão descritiva, serão apresentadas as conclusões mais relevantes dos principais estudos e metanálises encontrados nessa revisão, sem a interferência direta da análise pessoal dos autores deste estudo.

1. Médico Colaborador da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP.
2. Médico Chefe da UTI do Hospital Stella Maris, Guarulhos, São Paulo.
3. Médico Coordenador do Centro de Treinamento em Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Presidente do Capítulo de Medicina de Urgência da Sociedade Brasileira de Clínica Médica-SBCM.
4. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP.
5. Título de Especialista em Clínica Médica com Área da Atuação em Medicina de Urgência pela SBCM/AMB.
6. Cardiology Research fellow and Co-Chief Fellow do Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham-USA
7. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP.

Apresentado em 24 de setembro de 2008

Aceito para publicação em 06 de novembro de 2008

Endereço para correspondência:

Dr. Fernando Tallo

Rua Napoleão de Barros, 715/3º A - Vila Clementino.

04024-002 São Paulo, SP.

E-mail: talllo@ig.com.br

CONCLUSÕES: O uso de drogas vasopressoras nos estados de choque permanece controverso. A escolha de uma droga específica para determinado tipo de choque permanece aberta. Existem várias drogas vasopressoras que podem ser utilizadas, inclusive em combinação na terapêutica dos pacientes em estado de choque. Estudos clínicos aleatórios têm sido realizados na tentativa de aperfeiçoar a evidência do uso de drogas vasoativas. Esta permanece ainda uma questão sem sólidas e robustas respostas baseadas em evidências.

Descritores: drogas vasopressoras, estado de choque.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Despite treatment with drugs vasopressors are used for decades, few clinical trials comparing the different types and drugs used in different types of shock. This study aimed at reviewing the major articles published, in recent decades, for guidance on choosing the best vasopressor drugs in different state of shock.

CONTENTS: Were selected articles in the database MedLine (1950-2008), using the keywords: vasoactive drugs, drugs vasopressors and shock. Additionally, references of these articles, chapters of books and historical articles were evaluated for this review. Were identified and reviewed 160 articles. We considered clinical trials of English, retrospective studies and reviews. The articles were evaluated by analysis of method and determination of limitations of design. It is not a meta-analysis, but a descriptive review, will be presenting the findings most relevant of the major studies and meta from this review, without the interference of direct personal analysis of the authors of this study.

CONCLUSION: The use of drugs vasopressors in the states of shock remains controversial. The choice of a drug specifically for a particular type of shock remains open. There are several drugs vasopressors that can be used, even in combination in therapeutic for patients in shock. Randomized clinical trials have been conducted in an attempt to optimize the evidence of the use of vasoactive drugs. This still remains an issue without solid and robust response based on evidence.

Keywords: shock state, vasopressors drugs.

INTRODUÇÃO

O estado de choque é uma síndrome definida como o desequilíbrio entre a oferta (DO_2) e consumo (VO_2) de oxigênio nos tecidos^{1,2}, estabelecendo a condição denominada disóxia; esta disfunção decorre basicamente por quatro tipos de hipóxia te-

cidial, há saber: hipóxica, anêmica, circulatória ou citopática (disfunção mitocondrial múltipla)^{1,2}. A readequação da oxigenação tissular nas fases iniciais da síndrome será determinada pela redistribuição de perfusão, concentração da hemoglobina, saturação da hemoglobina no sangue arterial, débito cardíaco, consumo de oxigênio e a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. É certo, no entanto, que tais diferentes mecanismos não condicionam necessariamente a efetiva melhora do quadro sem a necessidade de intervenção farmacológica externa.

Neste grave cenário, o uso de drogas vasopressoras tem como finalidade não apenas a adequação dos valores de pressão arterial média (PAM), mas também a melhoria de parâmetros de oxigenação tecidual. As controvérsias quanto a melhor droga para tais fins já se iniciam na discussão quanto ao valor minimamente aceitável a ser atingido para se estabelecer a PAM, como adequada à perfusão tecidual; estudos em animais revelam que pressões arteriais médias inferiores a 60 mmHg são incapazes de manter a auto-regulação coronária e cerebral de perfusão, ainda que tais órgãos sejam prioritários (ditos “nobres”) na redistribuição do fluxo sanguíneo³. Apesar disto, mesmo a meta de manutenção de pressões arteriais médias de 65 mmHg, proposta na maioria das diretrizes, não possui ainda subsídio científico francamente alicerçado em melhores evidências disponíveis¹.

O objetivo deste estudo foi rever quais as evidências disponíveis para considerar as melhores opções ou combinação de drogas vasopressoras no tratamento do choque.

DROGAS VASOATIVAS / VASOPRESSORAS

As drogas vasoativas são fármacos comumente utilizados em Medicina de Urgência, com a finalidade de restaurar a pressão de perfusão tecidual em pacientes hemodinamicamente instáveis, depois de adequada reposição de fluidos². As catecolaminas são ainda os fármacos mais utilizados como vasopressores. São aminas derivadas do catecol (fenol orgânico formado por dois radicais OH ligados ao benzeno) ao qual está ligado um grupo amina (Figura 1).

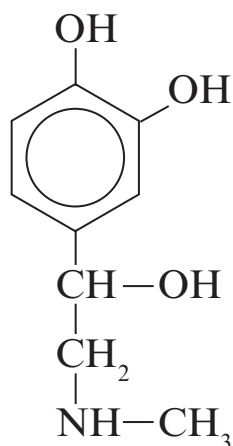


Figura 1 – Estrutura Química da Epinefrina

Agem estimulando receptores alfa-adrenérgicos, beta-adrenérgicos e dopaminérgicos em diferentes tecidos, os quais oferecem a distribuição distinta de tais receptores (Tabela 1).

Tabela 1 – Efeitos das Catecolaminas sobre os Distintos Receptores

Catecolaminas	DA1	DA2	Alfa	Beta ₁	Beta ₂
Isoproterenol	0	0	0	++	+++
Dopamina					
0-5 µg/kg/min	++	++	0/+	+	+
2-10 µg/kg/min	++	++	+	++	+
> 10 µg/kg/min	++	++	++	++	+
Dobutamina	0	0	+	+++	++
Fenilefrina	0	0	+++	0	0
Epinefrina	0	0	+++	++	+++
Dopexamina	+	+	0	+	+++
Noradrenalina	0	0	+++	++	+

Dopamina

É um fármaco precursor da noradrenalina e epinefrina. Em doses até 5 µg/kg/min, atua sobre os receptores DA1 e DA2, promovendo a vasodilatação dos territórios renal, mesentérico e coronariano. Promove ainda o aumento do fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular e excreção de sódio². Usualmente é recomendada através de suas doses e ação sobre os respectivos receptores com dose Dopa (2,5-5 µg/kg/min), beta (5-10 µg/kg/min) e alfa (acima de 10 µg/kg/min).

Dentre os efeitos potencialmente deletérios do uso de dopamina em baixas doses têm-se a redução da produção de prolactina, com apoptose linfocitária e imunossupressão²⁻⁴. O uso de dopamina em baixas doses (1-4 µg/kg/min) também não deve mais ser usado para proteção renal em pacientes com sepse grave ou choque séptico, como recomendado no passado^{4,7}. Em ensaio clínico aleatório envolvendo 328 pacientes graves usando dopamina (2 µg/kg/min) ou placebo, Bellomo e col. demonstraram não haver melhora nos níveis séricos de creatinina, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) e mortalidade⁴.

A dopamina tem descrito entre seus efeitos no aumento da oferta de oxigênio, mas com redução das taxas de extração global do mesmo. Os seus efeitos no território pulmonar promovem o aumento do fluxo e diminuição da resistência contribuindo para aumento do *shunt* pulmonar. No território esplâncnico parece haver aumento do fluxo sanguíneo, porém sem aumento do consumo de oxigênio redistribuindo o fluxo, porém com diminuição para a mucosa⁵⁻¹³.

Um estudo observacional, de coorte, multicêntrico (198 UTI européias) concluiu que o uso de dopamina no choque poderia estar relacionado ao aumento de mortalidade⁶.

Em *trials* abertos a dose média de 15 µg/kg/min aumenta a pressão arterial média (PAM) em 24% após a reposição volêmica, o que ainda faz deste fármaco ser freqüentemente recomendado em protocolos de serviços e diretrizes nacionais e internacionais⁵⁻¹⁶.

Noradrenalina/Norepinefrina

A noradrenalina é um potente fármaco alfa₁-adrenérgico estimulante, com algum efeito residual beta₁-adrenérgico; pode promover o aumento da resistência vascular sistêmica e do volume sistólico (10% a 15%) e aumento do débito cardíaco em torno de 10% a 20%, a despeito de sua função predominantemente alfa-adrenérgica¹⁷⁻²⁵.

Em diversos estudos clínicos, a noradrenalina é usada como único agente vasopressor para correção de anormalidades hemodinâmicas do choque séptico, em doses entre 0,2 e 1,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ¹⁹⁻²¹. A prática de se iniciar a terapia vasopressora com dopamina associada ou não à dobutamina e modificá-la para noradrenalina, apenas quando essa terapia inicial demonstra-se ineficaz, também tem sido frequente²⁵⁻³⁰.

Por aumentar a pós-carga e o trabalho do ventrículo esquerdo, com risco de disfunção cardíaca, alguns autores sugerem o uso de doses de noradrenalina apenas para restaurar limites inferiores normais da PAM e débito urinário.

De acordo com Martin e col.¹⁹, em ensaio clínico prospectivo e aleatório comparando a terapia com noradrenalina e dopamina no choque séptico, concluiu-se que a noradrenalina (0,5-1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) foi mais efetiva para reverter hipotensão no choque séptico. Além disso, pacientes que falharam na terapia com dopamina responderam de forma positiva com a noradrenalina.

Os efeitos da noradrenalina na função renal variam de acordo com o tipo de choque. Sabe-se que há efeitos de diminuição de fluxo e aumento da resistência vascular no território renal em choques hipovolêmicos, mesmo que a PAM seja restaurada³⁰.

No choque séptico, Bellomo e col. demonstraram que doses médias de noradrenalina de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumentaram o fluxo sanguíneo renal³¹.

Outros autores estudaram o efeito da noradrenalina na função renal em pacientes sépticos, Redlwezl e col. estudaram 56 pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina (0,1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e encontraram aumento significativo da depuração da creatinina, depois de 48 horas do início do tratamento com noradrenalina.

Alguns estudos mostram que não existem variações significativas de lactato sérico durante terapia com noradrenalina^{29,30}.

Martin e col. observaram diminuição significativa dos níveis de lactato sérico depois de 6 horas do início da terapia com noradrenalina no choque séptico, com níveis séricos de lactato iniciais elevados ($> 4 \text{ mmol}/\text{L}$)¹⁹. Também Zhou e col.³⁴ observaram tendência à diminuição dos níveis de lactato séricos com noradrenalina comparada com os outros fármacos, acentuando-se quando em combinação com dobutamina, usadas em pacientes com choque séptico e concentrações de lactato iniciais baixos.

Os efeitos do uso isolado de noradrenalina no território esplâncnico são difíceis de determinar. Ruokonen e col. encontraram resultados conflitantes com uso de noradrenalina em choque séptico, como o aumento de fluxo e consumo de oxigênio para alguns pacientes e diminuição para outros¹⁹.

Méier-Hellmann e col. avaliando pacientes em terapia com dobutamina e posteriormente noradrenalina, perceberam diminuição significativa na saturação venosa hepática, porém, o consumo de oxigênio manteve-se inalterado pelo aumento da extração de oxigênio. Os autores concluíram que caso o débito cardíaco seja mantido, não há efeitos esplâncnicos negativos³⁵.

Levy e col. estudaram os efeitos da associação de noradre-

nalina e dobutamina em comparação com adrenalina na tonometria gástrica em 30 pacientes com choque séptico. Na combinação de noradrenalina e dobutamina, o Phi e *gap* de CO_2 normalizaram-se em 6 horas; nos pacientes tratados com adrenalina o Phi e *gap* de CO_2 aumentaram temporariamente e só foram corrigidos depois de 24 horas³⁶.

Neste cenário, o uso clínico de noradrenalina nas doses de 0,01-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ melhora as variáveis hemodinâmicas na maioria dos pacientes com choque séptico, aumentando a pressão arterial sem promover a deterioração no índice cardíaco ou disfunção de órgãos.

No entanto, ensaios clínicos prospectivos e aleatórios são necessários ainda para estabelecer se há efeitos sobre mortalidade comparados a outros vasopressores.

Adrenalina

A adrenalina é uma catecolamina com ação dose-dependente em receptores beta₁ e beta₂ e alfa₁-adrenérgicos.

A adrenalina pode aumentar a PAM quando a falha com a reposição de fluidos ou ao uso de outros vasopressores. Age principalmente no aumento do volume sistólico e índice cardíaco com pouca ação na resistência vascular e frequência cardíaca³⁷.

Moran e col. relataram relação linear entre doses de adrenalina e frequência cardíaca, PAM, índice cardíaco, trabalho do ventrículo esquerdo e oferta e consumo de oxigênio. Entretanto com diminuição no fluxo da circulação esplâncnica com diminuição do Phi e aumento do *gap* de CO_2 ³⁸.

Adrenalina aumentou em muitos estudos a concentração regional e global de lactato. Levy e col. atribuíram esses efeitos a alterações no metabolismo de carboidratos³⁹. Outro efeito negativo da adrenalina são as taquiarritmias.

Fenilefrina

A fenilefrina é fármaco de ação essencialmente alfa₁-adrenérgica, de início rápido e curta duração. É usada no choque séptico, com citação de potencial para diminuição de débito cardíaco e frequência cardíaca nesses pacientes⁴¹⁻⁴³. Há, no entanto, a descrição de diminuição de transporte de oxigênio e fluxo sanguíneo em circulação esplâncnica, quando comparada à noradrenalina⁴⁴.

Vasopressina

A vasopressina é sintetizada pelos neurônios magnocelulares do hipotálamo e armazenada no lobo posterior da hipófise. Esta relacionada com a manutenção da volemia e osmolaridade plasmática⁴⁵, além de vários outros efeitos como a liberação de insulina⁴⁶, controle de temperatura corpórea, comportamento social⁴⁹, memória⁴⁸ e liberação de corticotropina⁴⁷. Atua em receptores da musculatura lisa vascular: V1, V2, VS⁴⁵. A concentração plasmática da vasopressina em paciente hemodinamicamente estável é 2,2-4,0 pg/mL para uma osmolaridade sérica de 285 mOsm/kg ⁵⁰.

No choque, a hipotensão estimula a liberação de vasopressina e altas concentrações podem ser alcançadas no período posterior a parada cardíaca, hemorragia, anestesia peridural e choque séptico. A vasopressina pode potencializar outros agentes adrenérgicos como noradrenalina e

angiotensina II, ajudando a restauração e manutenção da pressão arterial⁵³.

Em análises de subgrupos de pacientes com choque e vasodilatação sistêmica que necessitavam de vasopressores, demonstraram menor necessidade do uso de noradrenalina para aumentos aceitáveis de pressão arterial média com o uso de vasopressina⁵⁴⁻⁵⁷.

Sharshar e col. em estudo de coorte, demonstraram níveis mais elevados de vasopressina, no início do choque, e diminuição nos estoques de vasopressina na neurohipófise. Essa diminuição pode estar relacionada à depleção dos estoques, diminuição da liberação, alterações do sistema nervoso autônomo e aumento da degradação de vasopressina⁵⁰.

Laundry e col. relataram que pacientes com o mesmo tempo de hipotensão, mas com diagnóstico de choque séptico, tinham níveis de vasopressina cinco vezes menor que pacientes com choque cardiogênico. Em uma série de casos realizados pelos mesmos autores, administrando vasopressina 0,04 U/min, relataram o restabelecimento de pressão arterial através do aumento da resistência vascular sistêmica⁵¹.

Malay e col. em estudo controlado aleatório em traumatizados⁵⁷, demonstraram aumento de pressão arterial e resistência vascular quando da infusão da vasopressina, comparada ao placebo (solução fisiológica).

Patel e col. aleatorizaram pacientes com choque séptico refratário para utilização de noradrenalina (2-16 mg/min) ou vasopressina (0,01-0,08 UI)⁵⁹; os pacientes que receberam vasopressina não necessitaram do uso concomitante de vasopressores e tiveram melhores valores de depuração de creatinina.

O recente estudo multicêntrico, aleatório e duplamente encoberto, VASST *trial*⁶³ comparou pacientes em choque séptico, com noradrenalina (5 µg/min) associada à vasopressina (0,01-0,03 U/min) *versus* noradrenalina (5 a 15 µg/min) em adição à vasopressores esquema aberto; 778 pacientes (396 vasopressina e 382 noradrenalina) foram avaliados. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos; apenas no subgrupo de choque séptico, considerado menos grave, houve diferença de mortalidade a favor dos usuários de vasopressina. Os autores concluíram que a dose de vasopressina não reduz mortalidade comparada à norepinefrina em choque séptico tratado com outros vasopressores.

Terlipressina

A terlipressina é um análogo sintético da vasopressina, após administração em *bolus* provoca vasoconstrição e é convertida em lisina-vasopressina com o rompimento do radical glicil.

Alguns autores, estudando os efeitos de administração em *bolus* de terlipressina em pacientes com choque séptico, verificaram a melhora da pressão arterial média, porém com piora do débito cardíaco^{64,65}.

Morelli e col. em estudo prospectivo, aleatório, controlado, com 59 pacientes com choque séptico estudaram os efeitos da dobutamina associada à terlipressina como alternativa para suporte hemodinâmico nesses pacientes; concluíram que a associação de terlipressina e dobutamina aumenta a

pressão arterial sem prejuízo da saturação venosa central de oxigênio, diminuindo a necessidade de noradrenalina⁶⁵. Por fim, Lange e col. em recente revisão, referem que estudos experimentais demonstram a capacidade da terlipressina em estabilizar hemodinamicamente o paciente séptico, mas ressalta a necessidade de mais ensaios clínicos aleatórios para adoção da terlipressina na rotina do tratamento do choque séptico⁶⁶.

EFEITOS ADVERSOS COM USO DE DROGAS VASOPRESSORAS

A tentativa de melhorar a oxigenação tecidual mantendo uma pressão arterial média que permita a auto-regulação orgânica através do uso de drogas vasopressoras pode trazer conseqüências hemodinâmicas graves.

A taquicardia é a manifestação mais freqüente, principalmente em pacientes com hipovolemia, isquemia e necrose de extremidades, úlceras de estresse, íleo e má absorção, isquemia mesentérica, deterioração da barreira da mucosa gástrica e entérica vasoconstrição coronariana (vasopressina).

Há possibilidade de associada à disfunção miocárdica o uso de vasopressores provocarem diminuição no índice cardíaco e no transporte de oxigênio.

CONCLUSÃO

A verdadeira relação potencial de benefícios e riscos, assim como a escolha do fármaco ou da combinação de fármacos para os diferentes tipos de choque, que acompanham estados de vasodilatação, não está definida. Não há confirmação sequer de que a otimização da pressão arterial média seja capaz de diminuir a mortalidade global.

Há ainda dúvidas sobre a existência da dependência patológica entre a oferta e o consumo de oxigênio em situação de choque, porém objetivos terapêuticos atuais de otimização dos parâmetros hemodinâmicos incluindo de uso de fármacos vasopressores encontra ainda sólida evidência na literatura.

Neste cenário, até o momento, não se definiu ainda nenhuma recomendação definitiva para o emprego de um agente vasopressor de escolha para os estados de choque. Serão necessários mais estudos para tais conclusões.

REFERÊNCIAS

01. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004;32:(Suppl11):S-55-S465.
02. Lasmar MF, Guimarães HP. Drogas Vasoativas. In: Falcão LFR, Guimarães HP, Amaral JLG. *Medicina Intensiva para a Graduação*. São Paulo: Editora Atheneu, 2006;159-166.
03. Van den Bergue G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment *Crit Care Med*, 1996;24:1580-1590.

04. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society. Clinical Trials Group. *Lancet*, 2000;356:(9248):2139-2143.
05. Katz DV, Troster EJ, Vaz FA. Dopamine and kidney in sepsis: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*, 2003;49:317-325.
06. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*, 2006;34:589-597.
07. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med*, 2003;31:1659-1667.
08. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med*, 1973;54:421-432.
09. Wilson RF, Sibbald WJ, Jaanimagi JL. Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. *J Surg Res*, 1976;20:163-172.
10. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med*, 1977;3:47-53.
11. Drucek C, Welch GW, Pruitt BA Jr. Hemodynamic analysis of septic shock in thermal injury: treatment with dopamine. *Am Surg*, 1978;44:424-427.
12. Samii K, Le Gall JR, Regnier B, et al. Hemodynamic effects of dopamine in septic shock with and without renal failure. *Arch Surg*, 1978;113:1414-1416.
13. Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, et al. Effects of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. *Crit Care Med*, 1979;7:273-277.
14. Regnier B, Safran D, Carlet J, et al: Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med*, 1979;5:115-120.
15. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*, 1993;103:1826-1831.
16. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med*, 1993;21:1296-1303.
17. Bailey AR, Burchett KR. Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth*, 1997;78:97-99.
18. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med*, 1993;19:151-154.
19. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*, 1993;103:1826-1831.
20. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med*, 1993;21:1296-1303.
21. Fukuoka T, Nishimura M, Imanaka H, et al. Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal and elevated serum lactate levels. *Crit Care Med*, 1989;17:1104-1107.
22. Marin C, Eon B, Saux P, et al. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med*, 1990;18:282-285.
23. Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med*, 1987;15:134-137.
24. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med*, 1988;16:663-666.
25. Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med*, 1989;17:179-180.
26. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*; 1994;272:1354-1357.
27. Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med*, 1987;15:134-137.
28. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med*, 1988;16:663-666.
29. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med*, 1993;19:151-154.
30. Mills LC, Moyer JH. The effects of various catecholamines on specific vascular hemodynamics in hypotensive and normotensive subjects. *Am J Cardiol*, 1960;5:652-659.
31. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, et al. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159:1186-1192.
32. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld AB, et al. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest*, 1989;95:1282-1288.
33. Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med*, 1989;17:179-180.
34. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin*, 2002;23:654-658.
35. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med*, 1997;23:31-37.
36. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med*, 1997;23:282-287.

37. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al. Adrenaline in treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med*, 1991;17:36-39.
38. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med*, 1993;21:70-77.
39. Levy B, Mansart A, Bollaert PE, et al. Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism, and organ energetics in endotoxemic rats. *Intensive Care Med*, 2003;29:292-300.
40. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*, 2007;370:(9588):676-684.
41. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med*, 1991;19:1395-1400.
42. Flancbaum L, Dick M, Dasta J, et al. A dose-response study of phenylephrine in critically ill, septic surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997;51:461-465.
43. Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, et al. Impact of exogenous beta-adrenergic receptor stimulation on hepatosplanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med*, 1999;27:325-331.
44. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med*, 2004;30:1276-1291.
45. Oshikawa S, Tanoue A, Koshimizu TA, et al. Vasopressin stimulates insulin release from islet cells through V1b receptors: a combined pharmacological/knockout approach. *Mol Pharmacol*, 2004;65:623-629.
46. Tanoue A, Ito S, Honda K, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest*, 2004;113:302-309.
47. Weingartner H, Gold P, Ballenger JC, et al. Effects of vasopressin on human memory functions. *Science*, 1981;211:(4482):601-603.
48. Bielsky IF, Hu SB, Ren X, et al. The V1a vasopressin receptor is necessary and sufficient for normal social recognition: a gene replacement study. *Neuron*, 2005;47:503-513.
49. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*, 1997;25:1279-1282.
50. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin concentrations in septic shock. *Crit Care Med*, 2003;31:1752-1758.
51. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, 1997;95:1122-1125.
52. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system: part 2 - clinical physiology. *Crit Care*, 2004;8:15-23.
53. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation*, 1997;96:(Suppl9):II286-II290.
54. Argenziano M, Chen JM, Cullinane S, et al. Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1999;18:814-817.
55. Morales DL, Gregg D, Helman DN, et al. Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with post-cardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg*, 2000;69:102-106.
56. Gold J, Cullinane S, Chen J, et al. Vasopressin in the treatment of milrinone-induced hypotension in severe heart failure. *Am J Cardiol*, 2000;85:506-508.
57. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma*, 1999;47:699-705.
58. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*, 2002;96:576-582.
59. van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG. The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest*, 2003;124:2256-2260.
60. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, et al. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med*, 2003;31:2646-2650.
61. Morelli A, Rocco M, Conti G, et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med*, 2004;30:597-604.
62. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*, 2003;107:2313-2319.
63. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. VASST group. *N Engl J Med*, 2008;358:877-887.
64. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*, 2002;359:1209-1210.
65. Moreli A, Ertmer C, Lange M, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth*, 2008;100:494-503.
66. Lange M, Ertmer C, Westphal M. Vasopressin versus terlipressin in the treatment of cardiovascular failure in sepsis. *Intensive Care Med*, 2008;34:821-832.