



## Norepinefrina descontinuada no choque séptico para redução da hipotensão

Norepinephrine discontinued in septic shock to reduce hypotension

Norepinefrina descontinuada en el choque séptico para reducir la hipotensión

Luciana Maria Marques Amorim<sup>1</sup>, Renata de Amorim Marques<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever de forma abrangente as principais evidências clínicas relacionadas à ordem de descontinuação dos vasopressores noradrenalina e vasopressina em pacientes em recuperação de choque séptico. **Métodos:** Revisão Integrativa da Literatura. A busca dos estudos ocorreu nas bases de dados LILACS e Pubmed. A busca foi realizada utilizando-se as palavras-chave registradas nos DeCs e nos MeSh da seguinte forma: “Choque séptico”, “Vasopressina”, “Hipotensão”, “Agentes vasoconstritores” e “Norepinefrina”. **Resultados:** Dos nove artigos analisados, quatro demonstram que houve maior incidência de hipotensão com a descontinuação de vasopressina antes da norepinefrina em pacientes com choque séptico, três desses na primeira hora após o desmame. Esses achados ressaltam a necessidade de individualizar a abordagem de descontinuação de vasopressores, considerando a condição hemodinâmica de cada paciente e monitoramento contínuo. **Considerações finais:** Em pacientes críticos que utilizam de forma concomitante a vasopressina e a norepinefrina, a interrupção da norepinefrina antes da vasopressina promove menor incidência de hipotensão.

**Palavras-chave:** Vasopressina, Norepinefrina, Paciente crítico, Choque séptico, Desmame.

### ABSTRACT

**Objective:** To provide a comprehensive description of the main clinical evidence regarding the order of discontinuation of vasopressors, specifically norepinephrine and vasopressin, in patients recovering from septic shock. **Methods:** This study is an Integrative Literature Review. The search for relevant studies was conducted in the LILACS and PubMed databases. The search strategy employed keywords registered in both DeCs and MeSH, using terms such as: “Septic shock,” “Vasopressin,” “Hypotension,” “Vasoconstrictor agents,” and “Norepinephrine.” **Results:** Among the nine articles reviewed, four studies demonstrated a higher incidence of hypotension when vasopressin was discontinued before norepinephrine in patients with septic shock. Notably, three of these studies identified this hypotension occurring within the first hour after vasopressin weaning. These findings underscore the importance of tailoring vasopressor discontinuation strategies to each patient's hemodynamic profile, with an emphasis on close and continuous monitoring. **Final considerations:** In critically ill patients receiving both vasopressin and norepinephrine, discontinuation of norepinephrine prior to vasopressin has been shown to result in a lower incidence of hypotension. This evidence suggests the potential for improved patient outcomes with individualized weaning strategies.

**Keywords:** Vasopressin, Norepinephrine, Critically ill patient, Septic shock, Weaning.

<sup>1</sup> Faculdade Maurício de Nassau (UNINASSAU), Barreiras - BA.

<sup>2</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador - BA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir de manera exhaustiva las principales evidencias clínicas relacionadas con el orden de discontinuación de los vasopresores noradrenalina y vasopresina en pacientes en recuperación de choque séptico. **Métodos:** Revisión Integrativa de la Literatura. La búsqueda de los estudios se llevó a cabo en las bases de datos LILACS y PubMed. La búsqueda se realizó utilizando las palabras clave registradas en DeCs y MeSH de la siguiente manera: “Choque séptico”, “Vasopresina”, “Hipotensión”, “Agentes vasoconstrictores” y “Norepinefrina”. **Resultados:** De los nueve artículos analizados, cuatro demostraron una mayor incidencia de hipotensión con la discontinuación de vasopresina antes que norepinefrina en pacientes con choque séptico, tres de ellos en la primera hora después del destete. Estos hallazgos resaltan la necesidad de individualizar el enfoque de discontinuación de vasopresores, considerando la condición hemodinámica de cada paciente y el monitoreo continuo. **Consideraciones finales:** En pacientes críticos que utilizan vasopresina y norepinefrina de manera concomitante, la interrupción de la norepinefrina antes que la vasopresina promueve una menor incidencia de hipotensión.

**Palabras clave:** Vasopresina, Norepinefrina, Paciente crítico, Choque séptico, Destete.

## INTRODUÇÃO

A sepse é uma condição de disfunção orgânica grave, representando uma ameaça vital derivada de uma resposta desregulada do organismo à presença de infecções. Na Europa e na América do Norte, a taxa de mortalidade estimada desse agravo da saúde é de aproximadamente 38%. Entre 2002 e 2010, a contribuição da sepse para a mortalidade por todas as causas aumentou significativamente no Brasil. No período de 2010 a 2019, totalizaram-se 1.044.227 casos de sepse no país, com 463 mil óbitos (EVANS L, et al., 2021; VICENT JL, et al., 2019; TININGUCHI LU, et al., 2014).

Em contraste com uma infecção localizada e sem complicações, a sepse representa uma perturbação complexa e multifacetada do equilíbrio imunológico entre inflamação e anti-inflamação. A ativação excessiva dessas vias resulta na liberação sistêmica de citocinas, mediadores e moléculas associadas a patógenos, desencadeando a ativação das cascatas de coagulação e complemento. Essa resposta imunológica exacerbada não só provoca inflamação descontrolada, como também causa danos progressivos aos tecidos, culminando em disfunção de múltiplos órgãos (JARCZAK D, et al., 2021).

Essa disfunção manifesta-se como uma severa perturbação na microcirculação e macrocirculação, levando a uma hipoperfusão global que compromete múltiplos órgãos. Como consequência, pacientes com sepse podem desenvolver disfunção em praticamente qualquer sistema, independentemente do foco inicial da infecção. Os órgãos mais comumente afetados incluem rins, fígado, pulmões, coração, sistema nervoso central e sistema hematológico, sendo a falência múltipla de órgãos uma característica distintiva da sepse, a qual determina o desfecho dos pacientes, seja para a recuperação ou para o óbito (CARABALLO C, et al., 2019).

A definição de sepse evoluiu ao longo das últimas décadas, acompanhando o aumento do entendimento sobre essa condição, e a definição atual enfatiza a presença de disfunção orgânica. O mecanismo central dos danos orgânicos na sepse é o desequilíbrio entre a perfusão e as necessidades metabólicas dos tecidos. A disfunção cardíaca induzida pela inflamação, juntamente com a redistribuição do volume sanguíneo sistêmico, desempenha um papel crucial nesse processo, agravado pela utilização prejudicada do oxigênio pelos tecidos. Esse estado de hipoperfusão global, característico da sepse, apresenta manifestações clínicas comuns, como hipotensão, tempo de enchimento capilar prolongado, pele manchada e extremidades frias. Além da antibioticoterapia precoce e do controle da fonte de infecção - essenciais para o tratamento da sepse e para a significativa redução do risco de mortalidade - as estratégias de ressuscitação precoce buscam restabelecer uma perfusão orgânica adequada, prevenindo a progressão para falência múltipla de órgãos (CARABALLO C, et al., 2019). O choque séptico é um tipo de choque distributivo em que anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas subjacentes no paciente séptico são suficientemente severas para aumentar significativamente a mortalidade. Clinicamente, essa definição inclui pacientes que atendem aos

critérios de sepse que, apesar da ressuscitação volêmica adequada, exigem vasopressores para manter uma pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg e têm um lactato  $> 2$  mmol/L ( $> 18$  mg/dL) (MAGANHIN LC, et al., 2024; ALMEIDA NRC, et al., 2022).

É preconizado que os pacientes que se apresentam em estado de choque séptico refratário à reposição volêmica adequada recebam uma infusão inicial de norepinefrina como droga vasopressora de primeira escolha. Quando essa dose supera a concentração de  $0.25 - 0.5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , acrescenta-se vasopressina como segunda droga (EVANS L, et al., 2021; RUSSEL JA, et al., 2009).

Essa medida contribui para o aumento do débito urinário e da depuração de creatinina nesses pacientes, melhora a pressão sanguínea e reduz a necessidade de doses crescentes de catecolaminas. Além disso, o choque séptico é uma condição caracterizada por uma deficiência relativa de vasopressina, e a infusão desse vasopressor suplementar auxilia na estabilização da função cardiovascular e recuperação hemodinâmica (RUSSEL JA, et al., 2009).

O desmame dos vasopressores deve ser iniciado quando o paciente está hemodinamicamente estável e após uma avaliação completa do seu estado de perfusão. No entanto, há poucos dados sobre qual agente deve ser interrompido primeiro ao descontinuar o suporte vasopressor. Portanto, essa decisão, na prática, é feita de forma individualizada, considerando-se o julgamento clínico e a resposta do paciente à titulação da droga (CURTIS J, et al., 2016; ARELLANO DL, et al., 2014).

Tendo em vista que mudanças erráticas na pressão sanguínea durante a titulação de vasopressores podem ser prejudiciais ao resultado do paciente e prolongar o desmame, e considerando-se que nenhuma recomendação padronizada para desmame é fornecida pelas principais diretrizes, além de a pesquisa sobre métodos de desmame de vasopressores ser limitada, a análise minuciosa dessas evidências busca fornecer orientações claras e fundamentadas para a prática clínica, contribuindo para uma abordagem mais eficaz e segura no manejo desses pacientes críticos (BREDHOLD BE, et al., 2018). Este estudo teve como objetivo descrever de forma abrangente as principais evidências clínicas relacionadas à ordem de descontinuação dos vasopressores noradrenalina e vasopressina em pacientes em recuperação de choque séptico, visando a prevenção da reincidência de hipotensão, e se há ou não impacto na sobrevida (BREDHOLD BE, et al., 2018).

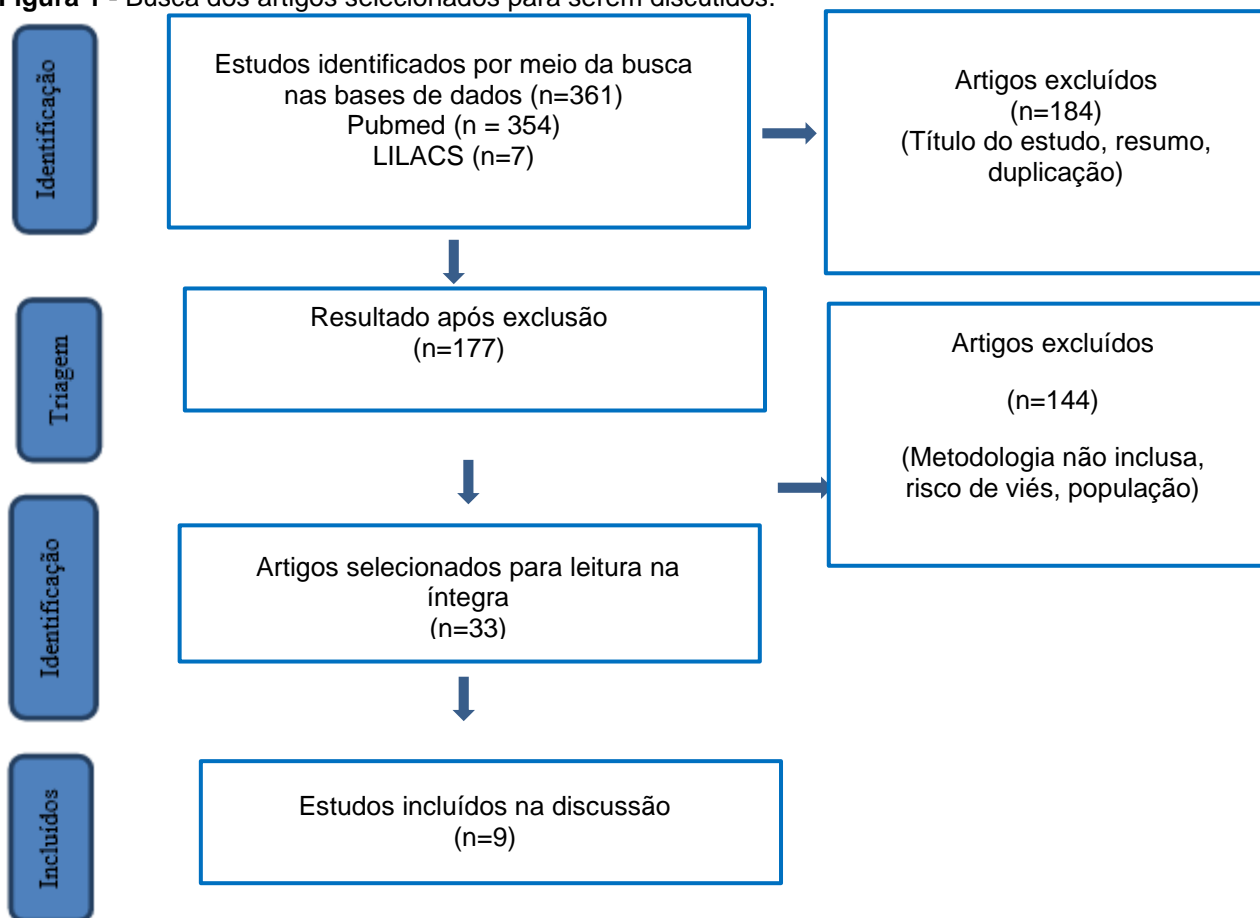
## MÉTODOS

Este estudo se trata de uma Revisão Integrativa da Literatura com o intuito de identificar, analisar e sintetizar os resultados obtidos a partir da investigação literária. A busca dos estudos ocorreu nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e, Pubmed (National Library of Medicine; National Institutes of Health).

A busca foi realizada utilizando-se as palavras-chave registradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e nos *Medical Subject Headings (MeSh)* da seguinte forma: “Choque séptico”, “Vasopressina”, “hipotensão”, “Agentes vasoconstritores” e “Norepinefrina”. As palavras-chave foram ainda traduzidas para o idioma inglês da seguinte forma “Septic shock”, “Vasopressin”, “hypotension”, “Vasoconstrictor agents” e “Norepinephrine”. De modo a facilitar a busca dos estudos, foram utilizados os operadores booleanos AND e OR.

Para facilitar a extração e a análise dos dados, foi construído um quadro com os principais itens de acordo com a estruturação de cada estudo selecionado. Foram considerados como critérios de abstração o ano, a autoria, o método, objetivo, desfecho e principais resultados. Foram considerados como critérios de inclusão estudos publicados nos últimos dez anos em idioma inglês e português. Além disso, foram considerados ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos retrospectivos, estudos prospectivos, estudos transversais e metanálises. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados estudos de revisão integrativa, estudos de revisão narrativa, estudos piloto, cartas editoriais, trabalhos de conclusão de curso e artigos duplicados em mais de uma base de dados.

**Figura 1** - Busca dos artigos selecionados para serem discutidos.



Fonte: Amorim LMM e Marques RA, 2024.

## RESULTADOS

Dos nove artigos analisados, quatro demonstram que houve maior incidência de hipotensão com a descontinuação de vasopressina antes da norepinefrina em pacientes com choque séptico, três desses na primeira hora após o desmame. Um outro estudo não especifica a hipotensão como desfecho primário, mas associada a descontinuação de vasopressina antes da norepinefrina a um risco aumentado de instabilidade hemodinâmica.

Apenas um artigo associou a redução gradual de norepinefrina primeiro ao invés da vasopressina a um maior risco de hipotensão em pacientes em recuperação do choque séptico. Outros três artigos demonstraram que a ordem de descontinuação da droga vasopressora não teve impacto significativo quando à incidência de hipotensão.

A maioria dos trabalhos (cinco) conclui que não há diferença no tempo de permanência na UTI entre o grupo que desmamou vasopressina primeiro e o grupo que desmamou norepinefrina primeiro. Um trabalho associou a descontinuação inicial de vasopressina como fator de prolongamento do tempo de permanência na UTI, e um trabalho teve um desfecho oposto, associando a descontinuação de norepinefrina primeiro a um maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva.

Com relação à mortalidade, um estudo demonstrou que houve maior mortalidade quando a vasopressina foi descontinuada primeiro, e outros 5 cinco estudos concluíram que não houve diferença de mortalidade entre os dois grupos. O **Quadro 1** descreve os artigos selecionados para compor esta revisão integrativa.

**Quadro 1** - Síntese dos estudos considerados aptos para serem discutidos sobre o desmame de vasopressores no choque séptico.

Ano	Autoria	Método	Objetivo	Características da população	Principais resultados
2021	Taylor A, et al.	Estudo retrospectivo de coorte	Avaliar o impacto da disfunção do ventrículo esquerdo (LV) no manejo hemodinâmico do choque séptico, você pode avaliar a incidência de hipotensão clinicamente significativa após a descontinuação dos vasopressores. Essa abordagem ajudará a entender como a disfunção do LV influencia a estabilidade hemodinâmica em pacientes com choque séptico após a terapia com vasopressores.	Um total de 78 pacientes, que foram divididos em dois grupos: Norepinefrina descontinuada primeiro: 41 pacientes (com idade média de 62 anos) Vasopressina descontinuada primeiro: 37 pacientes (com idade média de 59 anos).	A ordem de descontinuação da norepinefrina e da vasopressina não teve impacto na incidência de hipotensão clinicamente significativa em pacientes com choque séptico e disfunção do ventrículo esquerdo, mas pode influenciar o tempo de permanência na UTI, embora outros fatores possam ter impactado esse achado.
2021	Song X, et al.	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a incidência de hipotensão em pacientes recebendo vasopressina (VP) e norepinefrina (NE) concomitantes, com base na ordem de sua descontinuação.	2035 pacientes divididos em dois grupos: Descontinuaram vasopressina primeiro: 952 pacientes (idade média de 66 anos) Descontinuaram norepinefrina primeiro: 1083 pacientes (idade média de 65 anos).	Em pacientes com choque séptico e cardiogênico que receberam VP e NE concomitantes, a descontinuação da VP antes da NE foi associada a uma maior incidência de hipotensão do que a descontinuação da NE antes da VP. Além das taxas de mortalidade hospitalar e em 28 dias, a ordem de descontinuação não se correlacionou com outros desfechos clínicos importantes. Observamos resultados semelhantes em pacientes com choque séptico e cardiogênico.

Ano	Autoria	Método	Objetivo	Características da população	Principais resultados
2020	Bredhold BE, et al.	Estudo de coorte retrospectivo unicêntrico	Avaliar o impacto da sequência de suspensão da noradrenalina e da vasopressina no tempo de permanência em UTI.	86 pacientes divididos em dois grupos: Descontinuaram primeiro vasopressina (52 pacientes com idade média de 59 anos) Descontinuaram primeiro norepinefrina (34 pacientes com idade média de 55 anos).	Não foram observadas diferenças significativas no tempo de permanência na UTI de acordo com a sequência de descontinuação entre a norepinefrina e a vasopressina em pacientes em recuperação de choque séptico.
2018	Musallam N, et al.	Estudo retrospectivo	Determinar a incidência de hipotensão dentro de 24 horas após a descontinuação de NE primeiro versus VP primeiro em pacientes com choque séptico.	80 pacientes divididos em dois grupos: Descontinuaram NE primeiro (35 pacientes com idade média de 75 anos) Descontinuaram VP primeiro (45 pacientes com idade média de 71 anos).	Entre os pacientes com choque séptico em uso concomitante de NE e VP, a descontinuação de VP primeiro foi associada a um aumento na incidência de hipotensão.
2018	Jeon K, et al.	Ensaio clínico prospectivo randomizado	Avaliar a incidência de hipotensão dentro de uma hora após a redução gradual do primeiro vasopressor, além de avaliar a associação entre os níveis séricos de copeptina e a ocorrência de hipotensão.	78 pacientes divididos em dois grupos: Descontinuaram VP primeiro (40 pacientes com idade média de 67 anos) Descontinuaram NE primeiro (38 pacientes com idade média de 64 anos).	A redução gradual da NE, em vez da VP, pode estar associada a uma maior incidência de hipotensão em pacientes em recuperação de choque séptico que estão recebendo NE e VP concomitantemente. No entanto, estudos adicionais com tamanhos de amostra maiores são necessários para determinar melhor a estratégia apropriada para a redução gradual dos vasopressores.
2017	Hammond DA, et al.	Estudo de coorte retrospectivo	Comparar a descontinuação da norepinefrina e da vasopressina em pacientes criticamente	154 pacientes divididos em dois grupos:	Pacientes adultos recebendo norepinefrina e vasopressina na fase de resolução do choque séptico

Ano	Autoria	Método	Objetivo	Características da população	Principais resultados
			doentes na fase de recuperação do choque séptico, de maio de 2014 a junho de 2016.	Descontinuaram vasopressina primeiro (62 pacientes com idade média de 60.9 anos) Descontinuaram norepinefrina primeiro (92 pacientes com idade média de 57.3 anos).	podem ser menos propensos a desenvolver hipotensão clinicamente significativa se a vasopressina for o último vasopressor a ser descontinuado.
2017	Sacha GL, et al.	Estudo de coorte retrospectivo	Comparar a incidência de hipotensão dentro de 24 horas com base na ordem de descontinuação da norepinefrina (NE) e da vasopressina (VP) em pacientes na fase de recuperação do choque séptico.	Um total de 585 adultos na fase de recuperação do choque séptico que receberam VP em dose fixa por pelo menos 6 horas como adjuvante à NE entre setembro de 2011 e agosto de 2015 foram incluídos no estudo. Destes pacientes, 155 tiveram a VP descontinuada primeiro e 430 tiveram a NE descontinuada primeiro.	Em pacientes em recuperação de choque séptico tratados com VP e NE concomitantemente, não foi observada diferença significativa na incidência de hipotensão com base na ordem de descontinuação desses agentes.
2017	Bissell BD, et al.	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a sequência ideal para a descontinuação da terapia com vasopressina em choque séptico.	152 pacientes divididos em dois grupos: Descontinuaram vasopressina primeiro: 19 (idade média de 50 anos) e descontinuaram norepinefrina primeiro: 42 (idade média de 60.5 anos).	A descontinuação da vasopressina antes da cessação da infusão de norepinefrina foi associada a um risco aumentado de instabilidade hemodinâmica.
2010	Bauer RS, et al.	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a incidência de hipotensão com base na ordem de remoção da norepinefrina (NE) e da vasopressina (VP) em pacientes recebendo infusões concomitantes de NE e VP para o tratamento do choque séptico.	50 pacientes divididos em dois grupos: Descontinuaram NE primeiro (32 pacientes com idade média de 61.1 anos) e descontinuaram vasopressina primeiro (18 pacientes com idade média de 61.1 anos).	A descontinuação da VP antes da NE pode levar a uma maior incidência de hipotensão em pacientes em recuperação de choque séptico que recebem VP e NE concomitantemente.

Fonte: Amorim LMM e Marques RA, 2024.

## DISCUSSÃO

O estudo de coorte retrospectivo unicêntrico de Bredhold BE, et al. (2020) avaliou o impacto da sequência de suspensão da noradrenalina e da vasopressina no tempo de permanência em UTI. Os autores recrutaram 86 pacientes diagnosticados com choque séptico, separando-os em dois grupos: os que descontinuaram a noradrenalina primeiro (34) e os que descontinuaram a vasopressina primeiro (52). Os autores concluíram que não houve diferença significativa nas taxas de hipotensão dentro de 24 horas após a descontinuação do primeiro agente (17% vs 31%,  $P = 0,38$ ) entre os dois grupos, ou no tempo de permanência na UTI (9,38 dias versus 11,07 dias,  $P = 0,313$ ).

Os autores constataram ainda que a necessidade de ventilação mecânica foi maior no grupo que descontinuou a vasopressina primeiro (47% vs 21%,  $P = 0,001$ ) com relação ao outro, além de pontuações mais altas no SOFA (7 vs 6,  $P = 0,025$ ) e no APACHE II (22 vs 19,  $P = 0,016$ ; 16 vs 13,  $P = 0,014$ ), inferindo que os pacientes nos quais a vasopressina foi desmamada primeiro evoluíram com maior gravidade da doença. Além disso, foi encontrada uma diferença significativa no tempo desde a dose máxima de norepinefrina até a descontinuação do vasopressor (33,5 horas quando a norepinefrina foi descontinuada primeiro vs 70 horas quando a vasopressina foi descontinuada primeiro,  $P = 0,01$ ).

Em contrapartida, os estudos de Hammond DA, et al. (2019) afirmam que os pacientes que recebem norepinefrina e vasopressina na fase de resolução do choque séptico apresentam menor probabilidade de cursar com hipotensão se a vasopressina for o vasopressor final descontinuado, discordando do que foi apresentado por Bredhold DA, et al. (2018). Os autores realizaram um estudo de coorte retrospectivo e compararam a descontinuação da noradrenalina e da vasopressina em pacientes críticos na fase de recuperação do choque séptico. Foi demonstrado que a vasopressina foi descontinuada primeiro em 62 pacientes e por último em 92 pacientes, sendo as pontuações de avaliação de falência de órgãos em 72 horas semelhante entre os dois grupos. Quando a vasopressina foi descontinuada primeiro, os pacientes desenvolveram hipotensão clinicamente mais significativa (10,9% versus 67,8%,  $P < 0,001$ ). Não foram observadas diferenças na mortalidade em um período de 28 dias

Já os estudos de Sacha GL, et al. (2018) compararam a incidência de hipotensão em um período de 24 horas com base na ordem de suspensão da norepinefrina e vasopressina em pacientes em fase de recuperação do choque séptico. Em estudo de coorte retrospectivo, os pesquisadores registraram que o risco de hipotensão com base na ordem de suspensão do agente vasoativo em pacientes na fase de recuperação do choque séptico não evidenciou diferença significativa entre os grupos com relação à incidência de hipotensão em 24h (55% no primeiro grupo descontinuado de vasopressina versus 50% no primeiro grupo descontinuado de norepinefrina,  $p = 0,28$ ).

No entanto, os autores afirmam que, quando o defecho primário (hipotensão) foi desmembrado em seus componentes, mais pacientes que tiveram a vasopressina descontinuada primeiro (comparado àqueles que tiveram a norepinefrina descontinuada primeiro) apresentaram uma PAM  $< 60$  mmHg, necessitando de um aumento de pelo menos 25% na dose de norepinefrina após a descontinuação da vasopressina ( $P < 0,001$ ). Além disso, pacientes que tiveram a norepinefrina descontinuada primeiro (comparado àqueles que tiveram a vasopressina descontinuada primeiro) apresentaram com maior frequência uma PAM  $< 60$  mmHg e necessitaram que a norepinefrina fosse reiniciada ( $P < 0,001$ ).

Taylor A, et al. (2022) corroboram que a ordem de suspensão da noradrenalina e da vasopressina não impacta na incidência de hipotensão clinicamente significativa em pacientes com choque séptico. Os autores realizaram um estudo de coorte retrospectivo e avaliaram a incidência de hipotensão clinicamente significativa após a descontinuação do vasopressor em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo. Foi demonstrado que a hipotensão clinicamente significativa ocorreu em 28 pacientes (76%) após a descontinuação da vasopressina, em comparação com 28 pacientes (81%) após a descontinuação da norepinefrina ( $p = 0,61$ ).

Nesse estudo, os pacientes com a vasopressina desmamada primeiro tiveram um tempo de permanência na UTI de nove dias, em comparação com 15 dias naqueles pacientes que descontinuaram a vasopressina primeiro ( $p = 0,01$ ). No entanto, após ajustar para idade, sexo, Índice de Massa Corpórea (IMC), histórico de



hipertensão ou Insuficiência Cardíaca e escores SOFA, o estudo demonstrou que pacientes que tiveram a vasopressina descontinuada primeiro foram 0,198 vezes menos propensos a necessitar da reiniciação de vasopressores dentro de 24 horas após a descontinuação inicial (OR 0,198, IC 95% 0,052 – 0,752). A duração da ventilação mecânica diferiu entre os dois grupos, 11 dias (IQR 5 – 21,5) no grupo em que a norepinefrina foi descontinuada primeiro e seis dias (IQR 4 – 11) no grupo em que a vasopressina foi descontinuada primeiro ( $p = 0,029$ ). Esses dados demonstram que, nesse perfil de paciente, apesar de não ter sido observada diferença quanto à incidência de hipotensão, há benefícios na descontinuação da vasopressina antes da norepinefrina.

O estudo prospectivo randomizado de Jeon K, et al. (2018) foi o único entre os analisados que apontou que a redução gradual da norepinefrina em vez da vasopressina foi significativamente associada a uma maior incidência de hipotensão (taxa de risco, 2,221; intervalo de confiança de 95%, 1,106–4,460;  $p = 0,025$ ), em pacientes em recuperação de choque séptico que estão em uso concomitante dos dois agentes vasoativos<sup>13</sup>. No entanto, os autores comentam que os pacientes nos quais a vasopressina foi reduzida gradualmente apresentaram índices PF mais baixos ( $= 0,014$ ) e, portanto, maior necessidade de ventilação mecânica ( $p=0,009$ ), comparados ao outro grupo. Os autores hipotetizam que essa discrepância pode ter sido associada a mais pacientes com pneumonia no grupo que descontinuou a vasopressina primeiro, o que pode ter afetado os resultados:

Em 2010, evidências coletadas por Bauer RS, et al. (2010) em estudo de coorte retrospectivo com o objetivo de avaliar a incidência de hipotensão com base na ordem de remoção de norepinefrina e de vasopressina em pacientes recebendo infusões concomitantes dessas duas drogas para o tratamento de choque séptico, apontam que a descontinuação de vasopressina antes da norepinefrina pode levar a uma maior incidência de hipotensão, corroborando com o que foi apresentado por outros estudos. Os pacientes incluídos estavam internados em UTI médica, cirúrgica e coronariana de um grande centro acadêmico de cuidados terciários, entre janeiro de 2007 e fevereiro de 2008.

Hipotensão foi definida pelos autores como uma pressão arterial média (PAM) inferior a 60 mmHg com uma ou mais intervenções subsequentes. Essas intervenções incluíram o aumento na dose do agente remanescente em pelo menos 25% da dose no momento em que o primeiro agente foi descontinuado, a reinstituição do agente descontinuado, ou a administração de pelo menos 1 litro de cristalóide.

A ordem de descontinuação e as práticas de desmame não foram especificadas pelo protocolo do estudo; isso ficou a critério do profissional que estava atendendo o paciente no leito. Em análise multivariada, os pesquisadores registraram que a descontinuação da vasopressina primeiro foi independentemente associada à hipotensão (risco relativo ajustado, 5,9; intervalo de confiança de 95%, 1,7-21,0;  $P = 0,006$ ).

Um estudo de coorte retrospectivo com objetivo semelhante foi realizado em 2021 por Song X, et al. (2021) no qual o desfecho primário foi a incidência de hipotensão após a descontinuação de norepinefrina ou vasopressina. Foram avaliados prontuários de 2035 pacientes com idade superior a 18 anos admitidos na UTI de 1º de novembro de 2007 a 31 de janeiro de 2018, diagnosticados com choque, e que receberam infusões concomitantes de norepinefrina e vasopressina por um período maior ou igual a um dia. Concluiu-se que a descontinuação de vasopressina antes da norepinefrina foi associada a uma maior taxa de hipotensão, além de taxa de mortalidade hospitalar e em 28 dias.

Foram observados resultados semelhantes com choque séptico e cardiogênico. Dos 2.035 pacientes incluídos, 952 (46,8%) estavam no grupo vasopressina e 1.083 (53,2%) estavam no grupo norepinefrina. O grupo vasopressina teve uma incidência maior de hipotensão do que o grupo norepinefrina (42,1% vs. 14,2%;  $P < 0,001$ ), um tempo mais longo para reversão do choque (mediana: 2,5 vs. 2,2 dias;  $P = 0,009$ ), uma taxa de mortalidade hospitalar maior [29% (278/952) vs. 24% (258/1083);  $P = 0,006$ ] e uma taxa de mortalidade em 28 dias maior [37% (348/952) vs. 29% (317/1,083);  $P < 0,001$ ] em comparação com o grupo norepinefrina.

Em estudo retrospectivo, Mussalam N, et al. (2018) determinaram a incidência de hipotensão em um período de 24 horas após a descontinuação primeiro da norepinefrina e compararam com a descontinuação primeiro da vasopressina em uma coorte de 80 pacientes críticos.

Foi registrado que a hipotensão em um período de 24 horas após a descontinuação do agente foi maior entre os pacientes do grupo vasopressina quando comparados aos pacientes em que a norepinefrina foi descontinuada primeiro, corroborando com outras pesquisas já discutidas. Nessa perspectiva, a descontinuação da vasopressina antes da interrupção da infusão da norepinefrina pode aumentar o risco de instabilidade hemodinâmica em pacientes críticos. Em estudo retrospectivo realizado com 152 pacientes, foi demonstrado que 74% dos pacientes cursaram com instabilidade hemodinâmica ao descontinuar a vasopressina primeiro, enquanto 16,7% dos pacientes apresentaram instabilidade ao descontinuar a norepinefrina primeiro (JEON K, et al., 2018; SACHA GL, et al., 2018).

Apesar das informações valiosas fornecidas pelos estudos, há uma necessidade crítica de entender as razões para as discrepâncias observadas. As variações nos resultados podem estar relacionadas a diferenças nos desenhos dos estudos e nas características dos pacientes. Por exemplo, o estudo de Jeon et al. (2018) encontrou uma associação significativa entre a redução gradual da norepinefrina e a maior incidência de hipotensão, sugerindo uma complexidade adicional na gestão de vasopressores.

Esse achado contrasta com o estudo de Taylor A, et al. (2022), que não encontrou diferenças significativas na incidência de hipotensão com base na ordem de descontinuação. Além disso, os estudos de Song X, et al. (2021) e Bauer RS, et al. (2010) indicam que a descontinuação precoce da vasopressina pode estar associada a um aumento na taxa de hipotensão e mortalidade, o que levanta questões sobre a adequação dessa prática. Essas discrepâncias destacam a necessidade de mais pesquisas controladas e bem desenhadas para esclarecer essas variáveis e definir diretrizes mais robustas para a prática clínica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes críticos que utilizam vasopressina e norepinefrina de forma concomitante, a interrupção da norepinefrina antes da vasopressina tem mostrado menor incidência de hipotensão. A análise dos estudos revelou uma heterogeneidade nas apresentações dos ensaios clínicos e estudos retrospectivos, possivelmente influenciada pelo tempo de início da vasopressina no choque séptico, o que pode resultar em uma resposta diminuída à hipotensão e maior sensibilidade à vasopressina infundida. Embora esta revisão tenha abrangido uma vasta gama de estudos, a principal limitação identificada é a escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados que forneçam uma base sólida para afirmar com certeza que a descontinuação da norepinefrina antes reduz a incidência de hipotensão e instabilidade hemodinâmica. Apesar dos esforços meticulosos na busca e análise da literatura, é evidente que mais pesquisas são necessárias para preencher as lacunas existentes e fortalecer a base de evidências. Estudos adicionais que investiguem mais profundamente a descontinuação de vasopressina e norepinefrina em pacientes críticos são essenciais para aprimorar as práticas clínicas e melhorar os desfechos desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA NRC, et al. Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil e por regiões de 2010 a 2019. *Revista de Saúde Pública*, 2022; 56(25): 1-13.
2. ARELLANO DL, HANNEMAN SK. Vasopressor Weaning in Patients with Septic Shock. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 2014; 26(3): 413–25.
3. BAUER RS, et al. Discontinuation of vasopressin before norepinephrine increases the incidence of hypotension in patients recovering from septic shock: a retrospective cohort study. *J Crit Care*, 2010; 25 (2): 1- 5.
4. BISSEL BD, et al. Hemodynamic Instability Secondary to Vasopressin Withdrawal in Septic Shock. *J Intensive Care Med.*, 2019; 34(9): 761-765.
5. BREDHOLD BE, et al. Impact of the Sequence of Norepinephrine and Vasopressin Discontinuation in Patients Recovering From Septic Shock. *Sage*, 2018; 55(1): 26-31.
6. BREDHOLD BE, et al. of the Sequence of Norepinephrine and Vasopressin Discontinuation in Patients Recovering From Septic Shock. *Sage*, 2018; 55(1): 26-31.

7. CARABALLO C e JAIMES F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med.*, 2019; 92(4): 629-640.
8. CURTIS J. Discontinuation of vasopressors in septic shock patients weaning from norepinephrine and vasopressin. *Critical Care Medicine*, 2016; 44(12): 422.
9. EVANS L, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 2021; 47(11): 1-67.
10. HAMMOND DA, et al. Discontinuation of Vasopressin Before Norepinephrine in the Recovery Phase of Septic Shock. *Journal of Intensive Care medicine*. 2017; 34(10): 805-810.
11. HAMMOND DA, et al. Discontinuation of Vasopressin Before Norepinephrine in the Recovery Phase of Septic Shock. *Journal of Intensive Care medicine*. 2017; 34(10): 805-810.
12. JARCZAK D, et al. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front. Med.*, 2021; 8: 1-22.
13. JEON K, et al. Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS). *Crit Care*. 2018; 22 (1): 1-12.
14. MAGANHIN L, et al. Manejo da Sepse e Choque Séptico na Emergência Adulto: uma revisão protocolar. *Journal of medical and Biosciences Research*. 2024; 1(3): 1038–1049.
15. MUSSALAM N, et al. Evaluating Vasopressor Discontinuation Strategies in Patients With Septic Shock on Concomitant Norepinephrine and Vasopressin Infusions. *Ann Pharmacother*. 2018; 52 (8): 733-739.
16. RUSSELL JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Critical Care*, 2009; 15(4): 1-19.
17. SACHA GL, et al. Hypotension Risk Based on Vasoactive Agent Discontinuation Order in Patients in the Recovery Phase of Septic Shock. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (3): 319-326.
18. SONG X, et al. The order of vasopressor discontinuation and incidence of hypotension: a retrospective cohort analysis. *Scientific Reports*, 2021; 1-9.
19. TANIGUCHI LU, et al. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. *Critical Care*, 2014; 18(6): 1-7.
20. TAYLOR A, et al. Vasopressor Discontinuation Order in Septic Shock With Reduced Left Ventricular Function. *J Pharm Pract.*, 2022; 35(6): 879-855.
21. TRESCHAN TA e PETERS J. The Vasopressin System. *Anesthesiology*, 2006; 105(3): 599–612.
22. VINCENT JL, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 2019; 23(1): 1-11.