

CRISTIANE MACIEL ZAMBOLIM

**Vasopressina ou norepinefrina no choque séptico em
pacientes com câncer: estudo clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zambolim, Cristiane Maciel
Vasopressina ou norepinefrina no choque séptico
em pacientes com câncer : estudo clínico randomizado
/ Cristiane Maciel Zambolim. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Choque septico 2.Neoplasias
3.Estudo randomizado 4.Vasopressina 5.Norepinefrina

USP/FM/DBD-244/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Ao meu filho Gabriel, que me faz lembrar do que realmente importa na vida: a natureza, o amanhecer, o cair da tarde, o dom da vida. Que é possível olhar para tudo no mundo, como se fosse a primeira vez e que, quando fazemos isso, abrimos as portas para o aprendizado. Que não devemos desistir nunca dos nossos objetivos, mesmo que eles pareçam pequenos aos olhos dos outros, pois o que importa mesmo é o tamanho que eles ocupam no nosso coração. Que os problemas fazem parte da vida, mas não são a nossa vida e que eles só nos fortalecem.

Aos meus pais, Eunize e Laércio, pelo exemplo incondicional de fé, perseverança, amor ao próximo e dedicação à ciência. Por sempre me apoiarem, fazendo o possível e impossível para tirar todas as pedras do meu caminho e por nunca terem me deixado desistir de conquistar os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, da perseverança e do amor: sem Ele nada seria possível.

À Professora Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, minha orientadora, a mente mais brilhante que já conheci, pela confiança e oportunidade, pelo exemplo de dedicação e amor incondicional aos pacientes.

Ao meu esposo Daniel, pela compreensão, incentivo e parceria, sendo um pai e mãe ao nosso filho Gabriel, nos diversos momentos que me ausentei.

À Júlia Fukushima, pelo trabalho e ensinamentos estatísticos, pela compreensão, incentivo a apoio.

Ao Dr. Juliano Pinheiro de Almeida, Dra. Clarice Hyesuk Lee Park, Dra. Gisele Queiroz de Oliveira por toda ajuda e suporte oferecidos durante a condução do estudo clínico.

À Marcia França, pela parceria, apoio e competência no auxílio administrativo essencial para a finalização do trabalho.

Aos colegas profissionais das equipes médica, enfermagem, farmácia e fisioterapia da Unidade de Terapia Intensiva, do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, que contribuem no dia a dia no cuidar dos pacientes, assim tornando possível, a produção do presente trabalho.

Aos pacientes, que nos entregam seus corpos, suas angústias e segredos mais escondidos, a razão de tudo isso.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 Choque Séptico no Paciente com Câncer	9
3.2 Fármacos Vasoativos	11
4 MÉTODOS.....	16
4.1 Desenho do Estudo	17
4.2 Pacientes do Estudo.....	18
4.3 Randomização.....	19
4.4 Tratamento	19
4.5 Suporte Orgânico na Unidade de Terapia Intensiva.....	22
4.6 Avaliações dos dados clínicos e demográficos e coleta de dados.....	24
4.7 Definição dos Desfechos	26
4.8 Descrição das Complicações	27
4.9 Análise Estatística	28
5 RESULTADOS.....	30
6 DISCUSSÃO	60
7 CONCLUSÕES	65
8 ANEXOS	67
9 REFERÊNCIAS.....	82
APÊNDICES	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	- Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	- Hormônio antidiurético
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
BE	- Excesso de base
CAM-ICU	- <i>Confusion Assessment Method in an Intensive Care Unit</i>
CAPPesq	- Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
ECG	- Eletrocardiograma
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICESP	- Instituto do Câncer
IRA	- Insuficiência renal aguda
PAM	- Pressão arterial média
RR	- Risco relativo
SDRA	- Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	- Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	- <i>The Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VM	- Ventilação mecânica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes do estudo	33
Tabela 2 - Caracterização da sepse quanto à microbiologia, foco e disfunção orgânica	35
Tabela 3 - Desfechos do estudo	37
Tabela 4 - Eventos adversos nos pacientes do estudo.....	39
Tabela 5 - Média e desvio padrão de frequência cardíaca durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina	40
Tabela 6 - Média e desvio padrão da pressão arterial média dos grupos vasopressina e norepinefrina durante o período de internação na unidade de terapia intensiva.....	41
Tabela 7 - Média e desvio padrão de SVO ₂ dos grupos vasopressina e norepinefrina durante o período de internação na unidade de terapia intensiva.....	42
Tabela 8 - Mediana e intervalo interquartilico de pH dos grupos vasopressina e norepinefrina durante internação na unidade de terapia intensiva	44
Tabela 9 - Mediana e intervalo interquartilico das concentrações de lactato segundo os grupos vasopressina e norepinefrina durante internação na unidade de terapia intensiva	45
Tabela 10 - Mediana e intervalo interquartilico dos valores séricos de bilirrubina total dos grupos vasopressina e norepinefrina durante internação na unidade de terapia intensiva	47
Tabela 11 - Mediana e intervalo interquartilico dos valores de BE dos grupos norepinefrina e vasopressina durante internação na unidade de terapia intensiva	48
Tabela 12 - Mediana e intervalo interquartilico de diurese dos grupos vasopressina e norepinefrina durante internação na unidade de terapia intensiva	50
Tabela 13 - PaO ₂ /FiO ₂ durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos norepinefrina e vasopressina	51

Tabela 14 - Medianas e intervalos interquartílicos dos valores séricos de plaquetas durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina	53
Tabela 15 - Mediana e intervalo interquartílico dos valores séricos de creatinina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina	54
Tabela 16 - Mediana e intervalo interquartílico dos valores séricos de CKMB durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina	56
Tabela 17 - Mediana e intervalo interquartílico dos valores séricos de troponina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina	57
Tabela 18 - Análise de subgrupos	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Estimativa de Kaplan-Meier de mortalidade em 28 dias de acordo com a vasopressina ou norepinefrina	38
Gráfico 2 - Média e desvio padrão de frequência cardíaca dos grupos vasopressina e norepinefrina	40
Gráfico 3 - Média e desvio padrão da pressão arterial média dos pacientes do grupo vasopressina e norepinefrina do estudo	41
Gráfico 4 - Média e desvio padrão de SVO ₂ dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo	43
Gráfico 5 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) do Ph dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo VANCS II	44
Gráfico 6 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) das concentrações de lactato do grupo vasopressina e norepinefrina do estudo	46
Gráfico 7 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) dos valores séricos de bilirrubina total dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo VANCS II	47
Gráfico 8 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) do BE dos grupos norepinefrina e vasopressina do estudo	49
Gráfico 9 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) da diurese dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo VANCS II	50
Gráfico 10 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) da PaO ₂ /FIO ₂ dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo	52
Gráfico 11 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) dos valores séricos de plaquetas durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina	53
Gráfico 12 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) dos valores séricos de creatinina durante a internação na unidade de terapia intensiva entre os grupos vasopressina e norepinefrina	55

Gráfico 13 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) dos valores séricos de CKMB durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina.....	56
Gráfico 14 - Desenho esquemático (<i>boxplot</i>) dos valores séricos de troponina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina.....	58

RESUMO

Zambolim CZ. *Vasopressina ou norepinefrina no choque séptico em pacientes com câncer*. estudo clínico randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: O choque séptico é complicação frequente e grave nos pacientes com câncer. Representa uma das principais causas de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com taxa de mortalidade em torno de 40% a 60%. O tratamento com vasopressor é parte fundamental do suporte hemodinâmico do paciente com choque séptico, sendo a norepinefrina o fármaco mais utilizado. Entretanto, aproximadamente 40% dos pacientes apresentam choque refratário a esse fármaco e vários eventos adversos são descritos, dentre eles vasoconstrição excessiva, redução do fluxo sanguíneo para os tecidos, distúrbios metabólicos e desequilíbrio imunológico. A vasopressina é um vasopressor não catecolaminérgico, que vem demonstrando ser eficiente vasopressor adjuvante no choque séptico. O objetivo desse estudo é avaliar se a vasopressina é superior à norepinefrina na mortalidade em 28 dias de pacientes com câncer e choque séptico. **Métodos:** Estudo unicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo cego. Foram incluídos no estudo 250 pacientes com câncer e choque séptico no período de 20 de julho de 2013 a 6 de julho de 2016. Os pacientes foram randomizados para receber vasopressina (0,01 U/minuto a 0,06 U/minuto) ou norepinefrina (0,1 µg/kg/min a 1,0 µg/kg/min) como vasopressor no choque. A infusão dos fármacos foi titulada para manter a pressão arterial média (PAM) alvo (≥ 65 mmHg) após randomização. O desfecho primário foi mortalidade em 28 dias. Os desfechos secundários foram mortalidade em 90 dias, dias vivo e livres de ventilação mecânica, de vasopressores, e de terapia de substituição renal, e avaliação de disfunções orgânicas conforme o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) 24 horas e 96 horas após a randomização. **Resultados:** Foram elegíveis 1116 pacientes, sendo 250 pacientes incluídos no estudo e randomizados para vasopressina (n = 125) ou para norepinefrina (n = 125). Não houve perdas ou violação de protocolo. Não houve diferença na mortalidade em 28 dias (56,8% no grupo vasopressina vs. 52,8% no grupo norepinefrina, p = 0,525). A mortalidade em 90 dias também não foi diferente nos grupos, respectivamente nos grupos vasopressina e norepinefrina (72,0% vs. 75,2%,

p = 0,566). Não houve diferença entre os grupos vasopressina e norepinefrina em relação aos dias vivos e livres de ventilação mecânica [20 (6-28) vs. 22 (7-28), p = 0,748], de dias livres de vasopressores [10 (1-23) vs. 12 (1-24), p = 0,669], e dias livres de terapia de substituição renal [20 (7-28) vs. 21 (7-28), p = 0,819]. O escore SOFA não foi diferente entre os grupos vasopressina e norepinefrina 24 horas após a randomização [8 (5-11) vs. 7 (5-10), p = 0,425] e 96 horas após [7 (2-12) vs. 7 (3-12), p = 0,825]. **Conclusão:** A vasopressina não é superior à norepinefrina na mortalidade em 28 dias de pacientes com câncer e choque séptico.

Descritores: choque séptico; neoplasias; estudo randomizado; vasopressina; norepinefrina

ABSTRACT

Zambolim CZ. *Vasopressin or norepinephrine in cancer patients with septic shock (VANCS II STUDY): a randomized clinical trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Background: Septic shock is a frequent complication in cancer patients. It is one of the most common admission causes in the intensive care unit (ICU), with mortality rates of 40% to 60%. Patients with septic shock often need the use of vasopressors for hemodynamic support and norepinephrine is the most used medication in this setting. However, 40% of patients have shock that is refractory to norepinephrine and lots of adverse effects are described, including excessive vasoconstriction, reduced blood flow to tissues and cells, and metabolic and immunologic disorders. Vasopressin is commonly used as an adjunct to catecholamines to support blood pressure in refractory septic shock. We hypothesized that the use of vasopressin would be more effective on the treatment of septic shock in cancer patients than norepinephrine, decreasing 28-day mortality. **Methods:** In this prospective and randomized, double-blind trial, we assigned patients who had cancer and septic shock to receive either vasopressin (0.01 U/minute to 0.06 U/minute) or norepinephrine (10 µg/minute to 60 µg/minute) in addition to open-label vasopressors. All vasopressor infusions were titrated and tapered according to protocols in order to maintain a target mean arterial pressure of 65 mmHg. The primary endpoint was 28-day mortality. Secondary outcomes included 90-day mortality, days alive and free of mechanical ventilation, free of vasopressors and renal replacement therapy, and SOFA 24 h and 96h after randomization. **Results:** 1116 patients were eligible to the study. 250 patients were included on the study and underwent randomization: 125 patients received vasopressin and 125, norepinephrine. There was no difference between groups in 28-day mortality (56.8% in vasopressin group vs. 52.8% in norepinephrine group, $p = 0.525$). In addition, 90-day mortality was not different between vasopressin and norepinephrine groups (72% vs. 75.2%, $p = 0.566$). There was also no difference between vasopressin and norepinephrine groups in days alive and free of mechanical ventilation [20 (6-28) vs. 22 (7-28), $p = 0.748$], free of vasopressors [10 (1-23) vs. 12 (1-24), $p = 0.669$], and renal replacement therapy [20 (7-28) vs. 21 (7-28), $p = 0.819$]. SOFA score was not different between vasopressin and norepinephrine

groups after 24 h [8 (5-11) vs. 7 (5-10), $p = 0.425$] and after 96h [7 (2-12) vs. 7 (3-12), $p = 0.825$]. **Conclusion:** Vasopressin is not superior to norepinephrine in 28-day mortality rate in cancer patients with septic shock.

Descriptors: septic shock; neoplasms; randomized study; vasopressin; norepinephrine

1 INTRODUÇÃO

Avanços recentes no diagnóstico e na terapêutica do câncer resultaram em aumento considerável da sobrevida dos pacientes oncológicos, e por consequência, atualmente um maior número de pacientes é admitido na unidade de terapia intensiva (UTI)^{1,2}.

Dentre as principais causas de admissão na UTI dos pacientes com câncer, destacam-se o choque séptico, a insuficiência respiratória e as emergências oncológicas^{3,4}. O paciente com câncer admitido na UTI representa um desafio ao intensivista e ao oncologista por diversos aspectos. Merecem destaque os poucos dados existentes na literatura nessa população, a maior mortalidade desse grupo de pacientes, os desafios dos cuidados de fim de vida e a falta de recomendações específicas principalmente no que se refere a condutas intensivas como reposição volêmica, suporte ventilatório e hemodinâmico.

O choque séptico é afecção grave e prevalente nos pacientes oncológicos, representando uma das principais causas de admissão em UTI resultando em mortalidade em torno de 40% a 60%¹. Sua apresentação clínica é variável, uma vez que resulta de uma resposta aberrante imunológica à infecção. O estado imunológico variável dos pacientes com câncer, de acordo com o tipo da doença, resposta do organismo e multiplicidade terapêutica, é um dos responsáveis pelas manifestações

clínicas diversas assim como pelas diferentes respostas às intervenções. Os pacientes com câncer apresentam um maior risco de choque séptico devido ao comprometimento da imunidade, à exposição à medicamentos quimioterápicos, uso extenso da antibioticoterapia, radioterapia, maior necessidade de cirurgias, disfunção hormonal e celular e a necessidade de cateteres de longa permanência⁵.

O foco do tratamento do paciente com choque séptico é o controle com antibioticoterapia eficaz e precoce e a ressuscitação hemodinâmica⁶. A ressuscitação hemodinâmica consiste na adequada e precoce reposição volêmica, e no uso dos vasopressores para restaurar a pressão arterial e adequar a oxigenação celular e restaurar os parâmetros de perfusão tecidual.

O vasopressor mais utilizado no tratamento do choque séptico é o fármaco alfa catecolaminérgico norepinefrina, fármaco esse utilizado há décadas, eficiente na maioria dos pacientes no tratamento da vasodilatação^{7,8}. Dadas suas propriedades vasoconstritoras, ele restaura o tônus vascular, aumenta o retorno venoso, incrementando a pressão de perfusão sistêmica. Isto ocorre pelas suas propriedades alfa-adrenérgicas com modestos efeitos beta adrenérgicos; estes últimos auxiliam na manutenção do débito cardíaco em associação com o efeito alfa⁹.

A norepinefrina aumenta a pressão arterial, e na maioria dos casos resulta em pouca alteração na frequência cardíaca e no débito cardíaco. A dose habitual é 0,1 µg/kg/min a 2 µg/kg/min. Embora a norepinefrina seja um fármaco efetivo no tratamento do choque, em muitos pacientes, a mesma

resulta em redução excessiva do fluxo sanguíneo para órgãos vulneráveis. Seus efeitos vasoconstritores podem, em certas situações, resultar em hipóxia tecidual. Além de seus potenciais efeitos deletérios, a norepinefrina é ineficaz em torno de 40% dos pacientes com choque séptico, resultando em choque refratário, disfunção orgânica e mortalidade¹⁰. De Backer *et al.*¹¹ demonstraram em estudo prospectivo e randomizado a superioridade da norepinefrina em comparação à dopamina no tratamento do choque séptico.

A vasopressina é um hormônio peptídico endógeno, também denominado hormônio antidiurético (ADH), essencial à homeostase cardiovascular. A vasopressina é um dos primeiros hormônios descritos, e há décadas, vem sendo utilizada no tratamento do diabetes insipidus e da hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas¹². A vasopressina tem múltiplos efeitos fisiológicos. A mesma é um vasoconstritor direto da vasculatura sistêmica, por ação nos receptores diretos V1. Uma das funções primárias da vasopressina é a osmorregulação e a manutenção da normovolemia mediada por receptores V2 no rim. Além disso, ela age como secretagogo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), além de exercer funções homeostáticas, efeitos gastrointestinais, e agir na regulação da temperatura, e no ciclo do sono^{13,14}. Estudos clínicos anteriores demonstraram a eficácia da vasopressina como fármaco adjuvante à norepinefrina no choque séptico (estudo VASST¹⁵), ou pelo menos eficácia semelhante à norepinefrina no choque séptico (estudo VANISH¹⁶) além de superioridade em relação à norepinefrina como primeira escolha no choque vasoplégico após cirurgia cardíaca (estudo VANCS)¹⁷. O câncer é afecção

caracterizada por disfunção endotelial crônica, estando associado à vasodilatação extrema e choque refratário em situações críticas¹⁸.

As altas taxas de mortalidade do paciente com câncer e choque séptico representam um desafio para a medicina atual, sendo fundamental a busca de melhores resultados nesses pacientes. Considerando seu mecanismo de ação, a vasopressina pode ser um fármaco eficaz no tratamento do choque séptico em pacientes com câncer.

2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi avaliar se a vasopressina é superior em comparação à norepinefrina na mortalidade em 28 dias de pacientes com câncer e choque séptico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Choque Séptico no Paciente com Câncer

A sepse é a principal causa de admissão em UTI em pacientes com câncer, e apesar de uma melhora considerável da sobrevida na última década, a mortalidade atual ainda está em torno de 55%, ainda maior que na população geral¹⁹. Em 2006, Danai *et al.*³ analisaram a epidemiologia de sepse em pacientes oncológicos de 1979 a 2000 nos Estados Unidos e observaram incidência anual de 1465 casos por 100.000 pacientes com câncer, com risco relativo (RR) de 9,77 quando comparado ao grupo sem câncer. Zuber *et al.*¹⁸, em 2012, em estudo multicêntrico retrospectivo, demonstraram redução significativa da mortalidade do choque séptico em pacientes com neoplasias ao longo dos anos – de 1997 a 2008 – porém com cifras superiores a 50%.

O aumento do risco de sepse nos pacientes oncológicos é multifatorial: o estado de mielossupressão causado por infiltração medular pela própria patologia ou pela quimioterapia citotóxica, uso de corticosteroides e transplante de medula óssea²⁰. Além disso, a importância de defeitos primários nos sistemas imunes inatos e adaptativos tem sido progressivamente reconhecida. Como exemplo, mudanças no comportamento das células imunes, incluindo redução na apoptose dos linfócitos e expansão de células supressoras derivadas de precursores mieloides, são associadas com respostas anti-infecciosas comprometidas em pacientes com malignidades^{21,22}.

Estes pacientes possuem atividade citotóxica não seletiva sobre células em divisão e pobreza circulatória em feridas que são responsáveis pelo frequente comprometimento da integridade cutânea e mucosa. Não obstante, a emergência de novos fármacos, que tem como alvos específicos os linfócitos, ampliou o espectro de complicações infecciosas, incluindo infecções oportunistas por fungos, parasitas e micobactérias. Ainda mais importante, o espectro de patógenos responsáveis por infecções graves mudou. Surgiram bactérias Gram-negativas multirresistentes, especialmente enterobacteriáceas, como *Klebsiella* ou *Serratia* spp., que, juntamente de espécies de *Pseudomonas* e outras, exercem um impacto relevante nos desfechos de pacientes imunocomprometidos para os quais qualquer retardo no início de antibioticoterapia adequada pode ser extremamente danoso²³. Além disso, algumas predisposições individuais hereditárias previamente descritas em pacientes imunocompetentes podem também conferir um aumento da suscetibilidade a infecções graves em pacientes imunocomprometidos. Uma deficiência na lecitina ligante de manose foi associada a uma incidência mais elevada de infecções bacterianas e fúngicas graves em pacientes com doenças malignas. Além do mais, polimorfismos funcionais no TLR4 ou pentraxina longa PTX3 foram associados com maior risco de aspergilose invasiva em receptores de células-tronco alogênicas²⁴.

3.2 Fármacos Vasoativos

O uso de fármacos vasoativos é a base do suporte hemodinâmico do choque séptico refratário. Historicamente o fármaco vasoativo de escolha para tratamento do choque refratário é a norepinefrina. A vasopressina tem sido mais frequentemente utilizada como segundo vasopressor em choques refratários. Entretanto, nos últimos anos, observou-se um interesse maior em se estudar a vasopressina como primeiro fármaco para manter a homeostase orgânica e tissular.

Em 2006, Lauzier *et al.*²⁵ conduziram um estudo randomizado que comparou o efeito da vasopressina com a norepinefrina em variáveis hemodinâmicas e disfunções orgânicas. Concluíram que no choque hiperdinâmico precoce, a administração de alta dose de vasopressina como agente único falhou em aumentar a pressão arterial média, na primeira hora, mas manteve a pressão acima de 70 mmHg em 2/3 dos pacientes em 48 horas. A vasopressina reduziu a necessidade de norepinefrina, melhorou o SOFA score e a função renal.

O estudo VASST¹⁵, em 2008, foi o maior estudo sobre a vasopressina no choque. Foi um estudo multicêntrico e randomizado em que pacientes com choque séptico que recebiam pelo menos 5 mcg/min de norepinefrina foram randomizados a receber uma dose adicional de vasopressina (0,01 U/min a 0,03 U/min) ou norepinefrina (5 µ/min a 15 µ/min). O desfecho primário foi mortalidade em 28 dias. Foram incluídos 778 pacientes sendo 189 pacientes com câncer. Não houve diferença significativa na mortalidade de 28 dias entre os grupos (35,4% e 39,3% respectivamente, para

vasopressina e norepinefrina, $p = 0,26$). Também não houve diferença significativa na mortalidade de 90 dias e na incidência de eventos adversos. No subgrupo de pacientes com choque menos grave (norepinefrina de 5 mcg/min a 14 mcg/min) a mortalidade de 28 dias foi menor no grupo vasopressina comparado ao grupo norepinefrina (26,5% vs. 35,7%, $p = 0,05$). Os autores concluíram que doses baixas de vasopressina não reduziram a mortalidade quando comparadas a norepinefrina em pacientes com choque séptico já tratados com doses convencionais de aminas vasopressoras.

Em 2016, Barzegar *et al.*²⁶ avaliaram o efeito da vasopressina no lactato e no *clearance* de lactato como marcadores de perfusão tecidual no choque séptico. Os pacientes foram divididos em dois grupos: norepinefrina e vasopressina associada a norepinefrina. Apesar de não haver diferença significativa nos valores de lactato entre os grupos, o *clearance* de lactato de 24 horas foi significativamente maior no grupo vasopressina. Isso talvez seja devido ao efeito da vasopressina na microcirculação e hipoperfusão tecidual ou a seu efeito poupador de catecolamina.

Já o estudo VANCS¹⁷ mostrou a eficácia e segurança da vasopressina com primeira opção no tratamento do choque em uma população de pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca que evoluíram com necessidade de terapia com vasopressores em até 48 horas após desmame de circulação extracorpórea. Trezentos e trinta pacientes foram randomizados para receber vasopressina ou norepinefrina como terapia primária para o choque vasoplégico. O estudo demonstrou que o

grupo vasopressina, comparado ao grupo norepinefrina, apresentou adequação mais rápida da pressão arterial média. O grupo vasopressina apresentou menor incidência de insuficiência renal aguda (IRA) no pós-operatório, menor prevalência de fibrilação atrial e menor tempo de internação. Não houve diferença significativa na mortalidade de 30 e 90 dias.

O estudo VANISH¹⁶ em 2016, foi um estudo multicêntrico, randomizado, realizado em pacientes com choque séptico, comparando a utilização de norepinefrina com vasopressina na fase inicial do choque. Nesse estudo, 409 pacientes, foram randomizados a um dos quatro grupos de tratamento: vasopressina e hidrocortisona, vasopressina e placebo, norepinefrina e hidrocortisona, norepinefrina e placebo. O desfecho primário foi dias livres de insuficiência renal. Não houve diferença significativa tanto no desfecho primário quanto na mortalidade em 28 dias entre os grupos.

Quanto às metanálises, a primeira publicação deste tipo foi uma revisão sistemática dos estudos realizados entre 1966 e 2011, publicada em 2012 por Serpa Neto²⁷, que avaliou os efeitos da vasopressina e terlipressina comparados com a infusão de catecolaminas no choque circulatório. Nove ensaios abrangendo 998 participantes foram incluídos. O autor concluiu que o uso de vasopressina em choque com vasodilatação é seguro, associado com redução da mortalidade e facilita o desmame de catecolaminas.

Em 2014, Zhou e Song²⁸ publicaram uma metanálise sobre o uso da vasopressina em pacientes com choque séptico, que incluiu sete estudos. Não houve diferença de mortalidade com o uso de vasopressina ou

norepinefrina nestes pacientes. Em comparação com a norepinefrina, a vasopressina não teve efeito sobre a frequência cardíaca, pressão arterial, índice cardíaco, índice de resistência vascular sistêmica, oferta e consumo de oxigênio ou valores de lactato. O estudo concluiu que não há evidência suficiente de que a norepinefrina seja superior à vasopressina em termos de mortalidade e estabilização hemodinâmica e sugere a realização de novos estudos controlados e randomizados, para concluir qual o efeito da vasopressina em pacientes com choque séptico.

Em 2015, Belletti *et al.*²⁹, em uma metanálise incluindo 20 estudos (10 estudos em choque séptico e sete estudos após cirurgia cardíaca) e 1608 pacientes, demonstraram que os fármacos não-catecolaminérgicos aumentam a sobrevida dos pacientes.

Em 2018, McIntyre *et al.*³⁰, analisaram dados de 23 estudos e demonstraram que a associação de vasopressina com vasopressores catecolaminérgicos reduz a ocorrência de fibrilação atrial em pacientes com choque, sem alterações significantes em outros desfechos.

O Quadro 1 demonstra os estudos observacionais e randomizados que avaliaram a vasopressina no choque séptico.

Quadro 1 - Estudos clínicos de vasopressina no choque séptico em humanos

Fonte	Ano	Estudo	Nº Pacientes/Condição	Desfechos
Landry <i>et al.</i> ³¹	1997	Séries de casos	5/choque séptico	A, B, C
Landry <i>et al.</i> ³²	1997	Caso controle	19/ choque séptico 12/choque cardiogênico	A, B, D
Malay <i>et al.</i> ³³	1999	RCT Placebo	10/choque séptico, trauma	A, B
Gold <i>et al.</i> ³⁴	2000	Série de casos	7/hipotensão associada a milrinone	A, B, C
Holmes <i>et. al.</i> ¹²	2001	Série de casos	50/choque séptico	A, B, C
Tsuneyoshi <i>et al.</i> ³⁵	2001	Série de casos	16/choque séptico	A, C
Dunser <i>et al.</i> ³⁶	2003	RCT	48/choque refratário a catecolaminas	A, B, E
Patel <i>et al.</i> ¹³	2002	Série de casos	24/choque séptico	B
Russel <i>et al.</i> ¹⁵	2008	RCT (VASST)	778/choque séptico	A, B, E
Gordon <i>et al.</i> ¹⁶	2016	RCT (VANISH)	409/choque séptico	A, C, E

RCT: estudo clínico randomizado e controlado, A: aumento da pressão arterial; B:- redução de catecolaminas; C: aumento do débito urinário; D: níveis plasmáticos de vasopressina; E: desfechos clínicos

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

O estudo clínico foi conduzido de 20 de julho de 2013 a 6 de julho de 2016 no Instituto do Câncer (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O projeto de pesquisa foi submetido à comissão científica do Instituto do Câncer e ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, e foi aprovado sob número 61762 em sessão de 6 de setembro de 2012 (Anexos A e B). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os pacientes participantes ou de seus familiares mais próximos, quando os pacientes eram incapacitados de fornecê-lo (Anexo C). Os dados foram coletados pelos investigadores e analisados pelo comitê de monitoramento de dados.

O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov*, na data de 24 de setembro de 2012, sob o identificador NCT01718613, com o acrônimo VANCS II - *Vasopressin versus norepinephrine for the management of septic shock in Cancer Patients* (Apêndice A).

Trata-se de um estudo clínico fase IV, prospectivo, duplo-cego, randomizado, de superioridade. A metodologia do estudo foi feita de acordo com as recomendações do *Consort Statement* e *Spirit Trials*^{37,38}.

4.2 Pacientes do Estudo

Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, admitidos na unidade de terapia intensiva do ICESP-HCFMUSP, com sepse e que precisaram de vasopressores após ressuscitação volêmica adequada foram randomizados para receber um dos dois fármacos: vasopressina ou norepinefrina.

Para serem elegíveis ao estudo, os pacientes deveriam preencher os critérios de inclusão e exclusão abaixo:

Critérios de Inclusão

- a) Idade maior ou igual a 18 anos.
- b) Neoplasia sólida.
- c) Choque séptico.
- d) Termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de Exclusão

- a) Gravidez.
- b) Choque cardiogênico.
- c) Uso atual de vasopressor.
- d) Expectativa de vida menor que 24 horas.
- e) Fenômeno de Raynaud, esclerose sistêmica ou diátese vasoespástica.
- f) Hiponatremia grave ($\text{Na} < 130 \text{ mEq/L}$).
- g) Isquemia mesentérica aguda.
- h) Síndrome coronária aguda.
- i) Participação em outro estudo.

4.3 Randomização

Todos os pacientes internados na UTI do ICESP-HC-FMUSP no período de 20 de julho de 2013 a 6 de julho de 2016 foram avaliados para potencial elegibilidade. O pesquisador avaliava o paciente à admissão ou durante estada na UTI e explicava detalhes do estudo. Se o paciente ou o responsável concordavam, o termo de consentimento era assinado. Desde a admissão até a alta da UTI o paciente poderia ser incluído no estudo, se desenvolvesse choque séptico com necessidade de vasopressor. O paciente era alocado para um dos dois tratamentos (norepinefrina ou vasopressina) após randomização 1:1 realizada por meio de uma lista gerada eletronicamente via *web*.

Houve “mascaramento ou cegamento” dos pacientes, familiares, profissionais de saúde, investigadores e avaliadores que cuidaram dos pacientes e analisaram os desfechos. Os mesmos não eram informados a qual grupo os pacientes estavam alocados durante todo o estudo.

4.4 Tratamento

As estratégias de tratamento do choque utilizadas no estudo foram derivadas de estudos anteriores realizados em pacientes críticos que mostravam segurança com a utilização de qualquer um dos agentes vasopressores do estudo^{15,17}.

Todos os pacientes eram monitorizados com cateter venoso central e pressão arterial invasiva até a retirada total dos fármacos vasopressores. O diagnóstico de choque séptico era confirmado na presença de sepse (pelo menos dois dos quatro critérios de resposta inflamatória sistêmica devido a

infecção suspeita ou confirmada), e que necessitavam de vasopressores para tratamento da hipotensão arterial (pressão arterial média abaixo de 65 mmHg) após ressuscitação volêmica adequada. A ressuscitação volêmica era realizada com a utilização de análise de múltiplas variáveis, como achados do exame físico, marcadores de perfusão tecidual, ecocardiografia e parâmetros dinâmicos³⁹.

Havendo a necessidade de terapia vasopressora, o paciente era randomizado para receber um ou outro fármaco do estudo.

Grupo Vasopressina: pacientes randomizados para este grupo recebiam infusão contínua do fármaco em doses que variavam de 0,01 U/min a 0,06 U/min, se apresentassem uma PAM < 65 mmHg não responsiva ao volume com o objetivo de atingir uma PAM entre 65 mmHg e 75 mmHg.

Grupo Norepinefrina: pacientes randomizados para este grupo recebiam infusão contínua do fármaco em doses que variavam de 0,1 µg/kg/min a 1,0 µg/kg/min, se apresentassem uma PAM < 65 mmHg não responsiva ao volume com o objetivo de atingir uma PAM entre 65 mmHg e 75 mmHg.

Preparo das soluções: as soluções de vasopressina e norepinefrina eram preparadas por uma equipe de farmacêuticos na farmácia de quimioterapia, responsável por atender a unidade de terapia intensiva. As soluções de vasopressores eram compostas de vasopressina 30 U ou norepinefrina 30 mg diluídas em frascos idênticos de soro glicosado 5% de 250 mL. Apenas a equipe de farmacêuticos tinha acesso ao conteúdo das soluções

infundidas. As soluções eram identificadas com o nome do paciente, o nome do estudo e o número correspondente do caso conforme a lista de randomização. As concentrações das soluções de vasopressina e de norepinefrina foram respectivamente de 0,12 U/mL e de 120 µg/mL. As equipes de intensivistas foram instruídas a iniciar a infusão do vasopressor do estudo com a velocidade inicial de 5 mL/h e titular a infusão a cada 10 minutos para manter uma PAM entre 65 mmHg e 75 mmHg utilizando uma velocidade de infusão máxima de até 30 mL/h. Assim a dose de vasopressina variou de 0,01 U/h a 0,06 U/h e de norepinefrina de 10 mcg/min a 60 mcg/min.

Norepinefrina suplementar ou aberta (*open label*): se mesmo com a velocidade máxima de infusão do vasopressor do estudo o paciente permanecia com uma PAM < 65 mmHg, os médicos deveriam iniciar uma infusão de norepinefrina suplementar (*open label*) em doses suficientes para manter uma PAM entre 65 mmHg e 75 mmHg.

Os médicos que assistiam aos pacientes na UTI poderiam interromper a infusão da droga do estudo se houvesse um dos seguintes eventos graves: infarto agudo do miocárdio com elevação do seguimento ST confirmado por um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, taquiarritmias com instabilidade hemodinâmica, isquemia mesentérica aguda, isquemia periférica aguda ou hiponatremia grave (Na sérico < 130 mEq/L). Se a equipe médica identificasse algum efeito adverso que eles considerassem relacionados à infusão da droga do estudo, estava autorizada a interrupção da medicação por no mínimo 8 horas e então o paciente era reavaliado. A droga poderia ser reiniciada se a equipe de intensivistas que atendia o

paciente concordasse que o evento adverso tinha sido tratado, ou a condição revertida, ou ainda se fosse descartado que o evento que motivou a interrupção da droga não fosse relacionado à infusão da droga do estudo. Todos os eventos que resultaram em interrupção da medicação foram registrados.

O desmame dos fármacos do estudo foi realizado seguindo o protocolo abaixo: a norepinefrina suplementar ou *open label* era inicialmente reduzida quando a PAM alvo estivesse estável por pelo menos 15 minutos durante a infusão do fármaco do estudo. A redução ou desmame do fármaco do estudo era iniciada quando a PAM estivesse mantida por pelo menos 15 minutos sem vasopressores suplementares. Não era permitido cruzamento entre grupos (*crossover*) ou vasopressina suplementar (*open label*).

Se a terapia com vasopressor era requerida durante a mesma admissão na UTI após a retirada total do fármaco do estudo, a farmácia era sinalizada para administrar o mesmo fármaco.

4.5 Suporte Orgânico na Unidade de Terapia Intensiva

Suporte hemodinâmico: durante as primeiras 6 horas após o diagnóstico do choque séptico, o cuidado intensivo incluía a monitorização hemodinâmica visando adequação da oxigenação tecidual. O paciente era monitorizado com cateter arterial, cateter venoso central, e na maioria dos pacientes, era utilizado o monitor de débito cardíaco minimamente invasivo Vigileo - Edwards Ltda. (Irvine, CA, USA) e a ecocardiografia transtorácica. Marcadores de perfusão tecidual eram coletados de 2 em 2 horas, para

auxiliar no diagnóstico e no manejo hemodinâmico dessa fase do tratamento. A ressuscitação hemodinâmica era feita por meio de alíquotas de 500 mL de solução cristalóide intravenosa (preferencialmente solução de Ringer lactato), infundida em tempo menor que 5 minutos. Após a reposição volêmica, se houvesse ainda sinais de hipóxia tecidual, transfusão de uma unidade de hemácias era prescrita se os níveis de hemoglobina fossem menores que 8 g/dL. Se houvesse ainda sinais de hipóxia tecidual, com hemoglobina maior ou igual a 8 g/dL, dobutamina na dose inicial de 3 μ /kg/min era iniciada. A hemodinâmica era avaliada a cada intervenção terapêutica ou mudança do quadro clínico.

Suporte renal: durante a internação, era avaliada diariamente a função renal por meio da dosagem plasmática de ureia e creatinina. Insuficiência renal era diagnosticada por meio do critério *Acute Kidney Injury Network* (AKIN): aumento da creatinina sérica igual ou maior que 0,3 mg/dL, ou igual ou maior que 1,5x o valor basal dentro de uma janela de 48 horas⁴⁰.

Foi considerada complicação renal grave a insuficiência renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal. A indicação de terapia dialítica era feita pelo médico intensivista, baseando-se nos níveis de ureia, na ocorrência de acidose, hiperpotassemia e hipervolemia.

Suporte metabólico: durante a internação na UTI, o paciente era mantido com controle glicêmico na faixa de 140 mg/dL a 180 mg/dL. O início da dieta preferencialmente oral ou enteral ocorria assim que o quadro clínico permitisse. Em caso de impossibilidade de utilização do trato gastrointestinal, após o quinto dia, iniciava-se nutrição parenteral.

4.6 Avaliações dos dados clínicos e demográficos e coleta de dados

Um instrumento de coleta de dados foi elaborado para auxiliar na obtenção das informações requeridas no estudo (Anexo E).

Dados: Os dados clínicos e laboratoriais colhidos nas primeiras 24 horas e 96 horas após a admissão do paciente na UTI foram utilizados para a avaliação de gravidade de acordo com o escore de disfunção orgânica SOFA (Anexo E)⁴¹.

Foram coletados diariamente hemoglobina e hematócrito, leucograma, contagem de plaquetas, albumina sérica, proteína C reativa, valores plasmáticos de ureia, creatinina, bilirrubinas totais, CK-MB, troponina, saturação venosa central de oxigênio, pH, lactato arterial, ΔCO_2 , e eletrólitos. Dados sobre assistência ventilatória, necessidade de vasopressores, necessidade de terapia de substituição renal e dados clínicos eram coletados diariamente até a alta hospitalar. Investigação do sítio da infecção e análise microbiológica foi realizada em todos os pacientes.

Os pacientes internados na UTI incluídos no estudo eram avaliados diariamente pela manhã e à tarde por uma equipe de dois avaliadores com experiência em terapia intensiva. Após a alta da UTI, diariamente até a alta hospitalar, os pacientes eram observados pelos mesmos avaliadores para registro de dados sobre a evolução clínica, complicações e mortalidade.

Houve “cegamento” dos pacientes, da equipe multiprofissional que assistia o paciente, dos avaliadores dos desfechos e dos investigadores principais do estudo. Os mesmos não foram informados a qual grupo o

paciente estava alocado. Os avaliadores foram divididos da seguinte forma:

- Um nefrologista designado pela organização do estudo ficou responsável pelo acompanhamento dos pacientes do estudo durante a permanência hospitalar para verificar a ocorrência de insuficiência renal aguda durante a internação, e destes quantos necessitaram de terapia de substituição renal.
- Um cardiologista designado pela organização do estudo ficou responsável em fazer o acompanhamento cardiológico dos pacientes, relatando a ocorrências dos desfechos cardiovasculares, se houvesse, durante o tempo de permanência hospitalar.
- Uma equipe multidisciplinar de médicos e fisioterapeutas fez a descrição dos eventos respiratórios como: tempo de ventilação mecânica invasiva, ocorrência de pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) durante o tempo de permanência hospitalar.
- Uma equipe multidisciplinar composta de um médico e um enfermeiro fez o acompanhamento das complicações infecciosas, sítios de infecção e o perfil microbiológico dos pacientes do estudo durante a internação hospitalar.

4.7 Definição dos Desfechos

Desfecho primário:

- Mortalidade de 28 dias após a randomização.

Desfechos secundários:

- Mortalidade de 90 dias após randomização.
- Dias vivo e livre de ventilação mecânica 28 dias após randomização.
- Dias vivo e livre de vasopressores 28 dias após randomização.
- Dias vivo e livre de terapia de substituição renal 28 dias após randomização.
- SOFA 24 horas e 96 horas após admissão.

Outros desfechos:

- Insuficiência renal aguda de acordo com o a classificação de AKIN 28 dias após a randomização.
- Infarto agudo do miocárdio 28 dias após a randomização.
- Fibrilação atrial 28 dias após a randomização.
- Acidente vascular cerebral 28 dias após a randomização.
- *Delirium* 28 dias após a randomização.
- Taxa de uso de norepinefrina adicional.
- Tempo de internação hospitalar.
- Tempo de internação na UTI.
- Taxa de readmissão na UTI em 48 horas após alta.
- Efeitos adversos dos fármacos do estudo.
- Marcadores de perfusão tecidual e variáveis laboratoriais durante a internação na UTI.

4.8 Descrição das Complicações

a) Complicações cardiovasculares

Foram definidos como complicações cardiovasculares os seguintes eventos:

- Infarto agudo do miocárdio, definido como pelo menos um dos seguintes achados associados com sintomas clínicos sugestivos de isquemia miocárdica: elevação de troponina I com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite superior, alterações eletrocardiográficas tais como onda Q nova, supradesnivelamento do seguimento ST-T ou bloqueio de ramo esquerdo novo; ou exame de imagem revelando nova perda de viabilidade miocárdica ou alteração segmentar de contratilidade. Era realizado diariamente um ECG de 12 derivações e dosagem de troponina I e CK-MB durante toda a permanência na UTI⁴².
- Fibrilação atrial, que foi definida conforme a Diretriz Brasileira de Arritmias Cardíacas da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Foram utilizados inicialmente os critérios eletrocardiográficos pelos médicos intensivistas que atendiam os pacientes e iniciavam a terapêutica específica. Entretanto, foram considerados diagnósticos de fibrilação atrial apenas quando o cardiologista especialista em arritmias confirmasse a hipótese inicial⁴³.

b) Complicações neurológicas

Foram definidos como complicações neurológicas os seguintes eventos:

- Acidente vascular cerebral que era diagnosticado se houvesse déficit neurológico novo, reversível ou não, acompanhado de alteração nova compatível com o quadro clínico em exame de imagem (tomografia de crânio ou ressonância magnética).
- *Delirium* cujo diagnóstico era pesquisado a cada período de 6h, e confirmado pela escala *Confusion Assessment Method in an Intensive Care Unit (CAM-ICU)*⁴⁴.

c) Complicações renais

Insuficiência renal aguda foi definida pelo critério AKIN: aumento da creatinina sérica igual ou maior que 0,3 mg/dL, ou igual ou maior que 1,5x o valor basal dentro de uma janela de 48 horas⁴⁰. Foi considerada complicação renal grave a insuficiência renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal.

4.9 Análise Estatística

Foi calculado que aproximadamente 250 pacientes seriam necessários para detectar uma diferença relativa de 30% no evento combinado, assumindo uma taxa do evento combinado de 60% no grupo norepinefrina, um erro tipo alfa de 0,05 e um poder estatístico de 80%⁴⁵.

Os dados foram analisados segundo o princípio intenção de tratar. Os dados foram submetidos à análise utilizando o *The Statistical Package for*

Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Os testes utilizados foram bicaudais. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas. A diferença entre os grupos foi avaliada utilizando-se o teste t, teste U de *Mann-Whitney*, teste qui-quadrado e teste exato de Fisher quando apropriado. Utilizou-se análise de variância para medidas repetidas para variáveis mensuradas em mais de uma condição de avaliação. A curva de sobrevida foi construída com os procedimentos de Kaplan-Meier. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Análise de subgrupo pré-especificada foi realizada em subgrupos de acordo com idade, sexo, doença metastática, sítio de infecção, insuficiência renal aguda, ventilação mecânica e uso de corticosteroides.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 1066 pacientes admitidos na UTI do ICESP-HC-FMUSP, no período de 20 de julho de 2013 a 6 de julho de 2016. Destes, 250 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no estudo (Figura 1). Destes, 125 pacientes foram alocados no grupo vasopressina e 125 pacientes foram alocados no grupo norepinefrina. Todos completaram o estudo sem retirar o termo de consentimento.

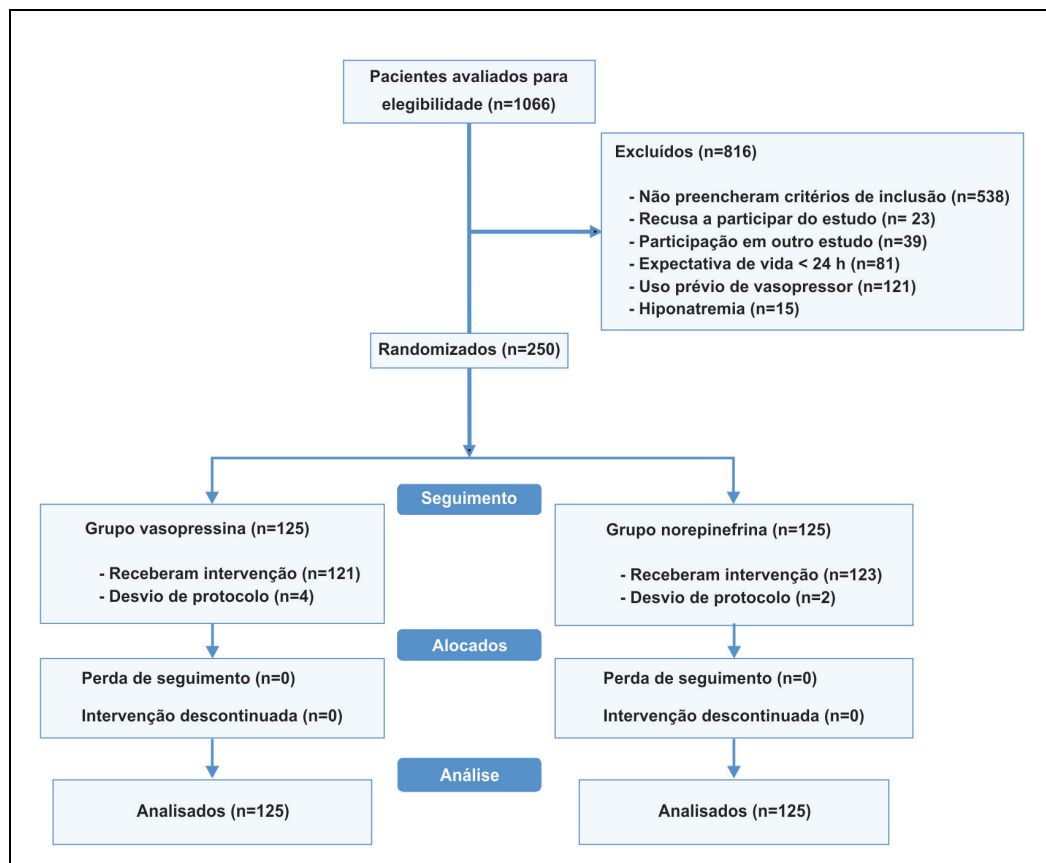


Figura 1 - Fluxograma do estudo

As características basais e demográficas dos dois grupos estão descritas na Tabela 1. Não houve diferenças entre os grupos quanto a estas características.

As comorbidades mais prevalentes nos grupos vasopressina e norepinefrina foram hipertensão arterial (42,4% vs. 39,2%, $p = 0,607$), insuficiência renal crônica (42,1% vs. 39,2%, $p = 0,638$), diabetes (18,4% vs. 20%, $p = 0,748$) (Tabela 1).

A neoplasia mais frequente foi o do trato gastrointestinal que acometeu 32,0% dos pacientes do grupo vasopressina e 33,6% dos pacientes do grupo norepinefrina, seguido do câncer de pulmão (16,0% vs. 14,4%), e trato geniturinário (12,8% vs. 12,8%). Outros sítios tumorais (pele, mediastino, indeterminado) corresponderam 16% dos pacientes do grupo vasopressina e a 18,4% dos pacientes do grupo norepinefrina. Dentre estes pacientes, 73,6% do grupo vasopressina e 71,7% do grupo norepinefrina apresentavam metástases ($p = 0,990$) (Tabela 1).

O grupo de pacientes estudado representa uma população com câncer e bom escore prognóstico com mediana e intervalo interquartilico de [70 (60-90) vs. 70 (55-90), $p = 0,618$], com choque séptico de alta gravidade, o que pode ser avaliado pela mediana do SOFA escore de 7 (5-10) em ambos os grupos ($p = 0,708$).

Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes do estudo

Variável	Vasopressina	Norepinefrina	p
	n = 125	n = 125	
Idade (anos)	64 (54-72)	62 (53-69)	0,067 [†]
Peso (kg)	62 (53-73)	61 (51-71)	0,775 [†]
Altura (m)	1,65 (1,58-1,69)	1,65 (1,57-1,73)	0,461 [†]
IMC (kg/m ²)	23 (20-27)	22 (20-25)	0,363 [†]
Sexo (masculino)	68 (54,4%)	69 (55,2%)	0,899 [*]
Raça			0,091 ^{**}
Branca	99 (79,2%)	111 (88,8%)	
Negra	20 (16,0%)	12 (9,6%)	
Oriental	6 (4,8%)	2 (1,6%)	
Tipo de neoplasia			
Gastrointestinal	40 (32,0%)	42 (33,6%)	
Pulmão	20 (16,0%)	18 (14,4%)	
Urológico	16 (12,8%)	16 (12,8%)	0,997 [*]
Cabeça e pescoço	16 (12,8%)	15 (12,0%)	
Fígado e vias biliares	13 (10,4%)	11 (8,8%)	
Outros	20 (16,0%)	23 (18,4%)	
Karnofsky	70 (60-90)	70 (55-90)	0,618 [†]
Metástase	89 (73,6%)	86 (71,7%)	0,743 [*]
Quimioterapia (últimas 4 semanas)	26 (20,8%)	31 (24,8%)	0,451 [*]
Radioterapia (últimas 4 semanas)	6 (4,8%)	6 (4,8%)	1,000 [*]
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	62 (60-66)	63 (60-66)	0,488 [†]
Comorbidades			
Insuficiência Cardíaca	16 (12,8%)	22 (17,6%)	0,291 [*]
Classe funcional (NYHA)			
I	5 (31,3%)	4 (18,2%)	
II	10 (62,5%)	17 (77,3%)	0,608 ^{**}
III	1 (6,3%)	1 (4,5%)	
Infarto agudo do miocárdio	8 (6,4%)	6 (4,8%)	0,582 [*]
Hipertensão arterial	53 (42,4%)	49 (39,2%)	0,607 [*]
Doença vascular periférica	5 (4,0%)	8 (6,4%)	0,393 [*]
DPOC	9 (7,2%)	16 (12,8%)	0,140 [*]
Dislipidemia	18 (14,4%)	13 (10,4%)	0,337 [*]
Tabagista atual	23 (18,4%)	35 (28,0%)	0,072 [*]
Tabagista prévio (6 meses)	38 (30,4%)	27 (21,6%)	0,113 [*]
Creatinina > 1,5mg/dL	51 (42,1%)	49 (39,2%)	0,638 [*]
Fibrilação atrial	5 (4,0%)	9 (7,2%)	0,271 [*]
Diabetes	23 (18,4%)	25 (20,0%)	0,748 [*]
Doença hepática	8 (6,4%)	9 (7,2%)	0,802 [*]
Hipotireoidismo	8 (6,4%)	3 (2,4%)	0,123 ^{***}
Acidente vascular cerebral	5 (4,0%)	2 (1,6%)	0,446 ^{**}
Escore de Comorbidade de Charlson	7 (3-9)	8 (4-9)	0,124 [†]
SOFA admissão	7 (5-10)	7 (5-10)	0,708 [†]

† = Teste não-paramétrico de Mann-Whitney; * = Teste qui-quadrado de Pearson; ** = Teste de razão de verossimilhança; *** = Teste exato de Fisher; IQR = variação interquartil. IMC = índice de massa corpórea; Karnofsky = escala de desempenho de Karnofsky; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; NYHA = *New York Heart Association*; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Charlson = escore de comorbidade de Charlson. SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*.

A caracterização do choque séptico foi semelhante entre os grupos ($p = 0,836$). O foco do choque séptico mais prevalente foi o pulmão (56,8% vs. 53,6%), seguido do abdome (19,2% vs. 17,6%), urina (10,4% vs. 9,6), corrente sanguínea (3,2% vs. 4,8), sítio tumoral (0% vs. 2,4%), sistema nervoso central (2,0% vs. 0%), indeterminado (6,4% vs. 9,6%) e outros (2,4% vs. 2,4%), respectivamente nos grupos vasopressina e norepinefrina (Tabela 2).

As culturas foram positivas em 51,2% dos pacientes do grupo vasopressina e em 61,6% dos pacientes do grupo norepinefrina ($p = 0,099$) sendo que se observou proporção menor, não significativa, de gram negativos no grupo vasopressina (26,4%) em relação ao grupo norepinefrina (40,0%), $p = 0,062$. A prevalência de patógenos multirresistentes também foi menor, não significativa, no grupo vasopressina (8,0%) em relação ao grupo norepinefrina (18,4%), $p = 0,109$. Em ambos os grupos os fungos foram responsáveis por 13,6% das culturas positivas enquanto os gram positivos tiveram prevalência de 26,4% no grupo vasopressina e 29,6% no grupo norepinefrina, $p = 0,573$ (Tabela 2).

À admissão, a disfunção orgânica mais prevalente nos grupos vasopressina e norepinefrina respectivamente foi a cardiovascular (100% em ambos os grupos), seguida da respiratória (51,2% vs. 49,6%, $p = 0,800$), renal (42,4% vs. 41,6%, $p = 0,898$), metabólica (30,4% vs. 32,8%, $p = 0,683$), neurológica (21,6% vs. 24,8%, $p = 0,549$), hematológica (20,8% vs. 25,6%, $p = 0,369$), e hepática (8,0% vs. 4,8%, $p = 0,301$) (Tabela 2).

Além disso, 23,2% dos pacientes do grupo vasopressina e 22,4% dos pacientes do grupo norepinefrina se encontravam em ventilação mecânica à admissão, $p = 0,880$ (Tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização da sepse quanto à microbiologia, foco e disfunção orgânica

Variável	Vasopressina n = 125	Norepinefrina n = 125	p
Foco da Sepse			0,836*
Pulmonar	71 (56,8%)	67 (53,6%)	
Abdominal	24 (19,2%)	22 (17,6%)	
Urinário	13 (10,4%)	12 (9,6%)	
Corrente sanguínea	4 (3,2%)	6 (4,8%)	
Outros	13 (10,4%)	18 (14,4%)	
Culturas			
Positiva	63 (51,2%)	77 (61,6%)	0,099*
Gram positivo	33 (26,4%)	37 (29,6%)	0,573*
Gram negativo	36 (28,8%)	50 (40,0%)	0,062*
Fungo	17 (13,6%)	17 (13,6%)	1,000*
Multirresistente	14 (11,2%)	23 (18,4%)	0,109*
Disfunção orgânica à admissão			
Cardiovascular	125 (100%)	125 (100%)	-
Respiratória	64 (51,2%)	62 (49,6%)	0,800*
Renal	53 (42,4%)	52 (41,6%)	0,898*
Neurológica	27 (21,6%)	31 (24,8%)	0,549*
Hematológica	26 (20,8%)	32 (25,6%)	0,369*
Hepática	10 (8%)	6 (4,8%)	0,301*
Ventilação mecânica à admissão	29 (23,2%)	28 (22,4%)	0,880*

* = Teste qui-quadrado; ** = Teste da razão de verossimilhança; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*.

A mortalidade em 28 dias após a randomização foi semelhante nos dois grupos: 56,8% no grupo vasopressina e 52,8% no grupo norepinefrina com diferença absoluta e intervalo de confiança de 4,0 (-8,2 a 16,1), $p = 0,525$ (Tabela 3 e Gráfico 1).

Não se observou diferença estatística nos seguintes desfechos secundários: mortalidade em 90 dias (72,0% vs. 75,2%, $p = 0,566$) com diferença absoluta e intervalo de confiança de 95% [-3,2 (-14,0 a 7,7)], mediana de dias livre de suporte respiratório [20 (6-28) vs. 22 (7-28), $p =$

0,748], mediana de dias livre de vasopressor do estudo [10 (1-23) vs. 12 (1-24), 0,669], mediana de dias livres de diálise [20 (7-28) vs. 21 (7-28), $p = 0,819$], mediana de SOFA 24h [8 (5-11) vs. 7 (5-10), $p = 0,425$], mediana de SOFA 96h [7 (2-12) vs. 7 (3-12), $p = 0,825$], respectivamente para os grupos vasopressina e norepinefrina. Porém, no grupo vasopressina uma proporção maior de pacientes necessitou norepinefrina adicional em relação ao grupo norepinefrina [53,6% vs. 40,8%, IC95% 12,8 (0,4 a 24,6), $p = 0,043$], bem como valores maiores de dias de norepinefrina adicional [2 (2-5) vs. 2 (1-3), $p = 0,009$] (Tabela 3).

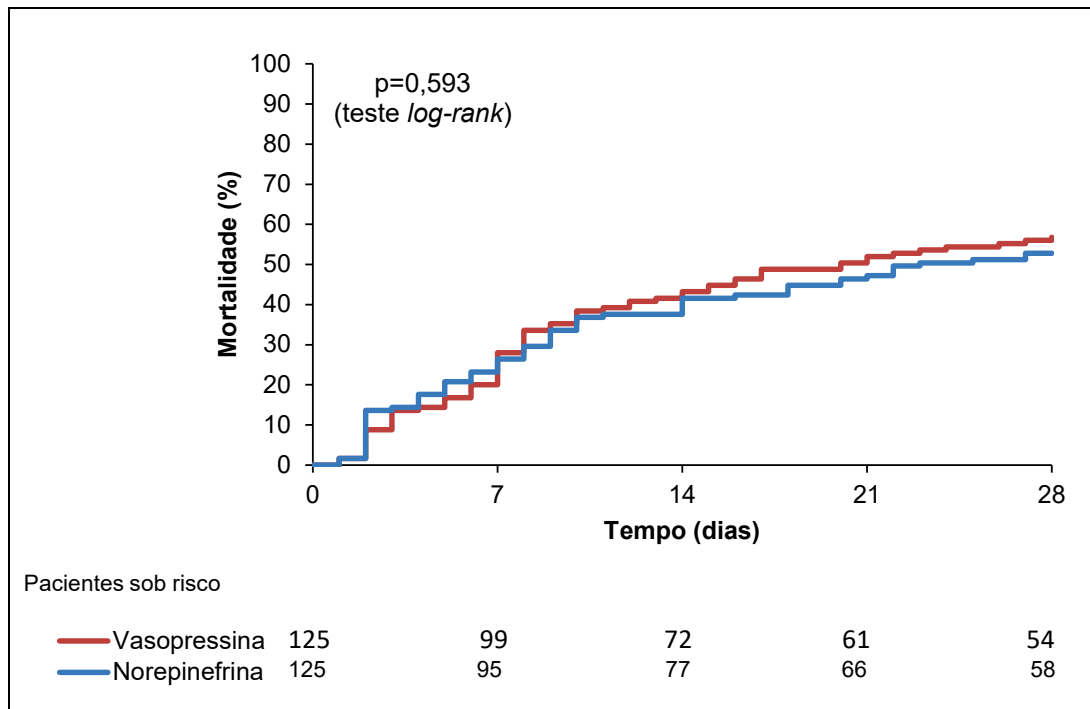
Nos outros desfechos não foram observadas diferenças estatísticas: insuficiência renal aguda (8,0% vs. 13,6%, $p = 0,154$), insuficiência renal aguda com necessidade de diálise [8,0% vs. 13,6%, IC 95% (-13,6 a 2,25), $p = 0,154$], *delirium* [32,0% vs. 32,0%, IC 95% (-11,44 a 11,44), $p = 1,000$], reinternação na UTI [6,4% vs. 8,8%, IC 95% (-9,41 a 4,48), $p = 0,474$], mediana do tempo de UTI [7 (4-12) vs. 6 (4-12) dias, $p = 0,520$], e mediana do tempo de hospital [11 (6-23) vs. 12 (6-22), $p = 0,835$], respectivamente para os grupos vasopressina e norepinefrina (Tabela 3).

Tabela 3 - Desfechos do estudo

Variável	Vasopressina n = 125	Norepinefrina n = 125	Diferença absoluta (IC95%)	p
Desfecho principal				
Mortalidade em 28 dias	71 (56,8%)	66 (52,8%)	4,0 (-8,2 a 16,1)	0,525*
Desfechos secundários				
Mortalidade em 90 dias	90 (72,0%)	94 (75,2%)	-3,2 (-14,0 a 7,7)	0,566*
Dias livre de suporte respiratório	20 (6-28)	22 (7-28)		0,748†
Dias livre de vasopressor do estudo	10 (1-23)	12 (1-24)		0,669†
Dias livres de diálise	20 (7-28)	21 (7-28)		0,819†
SOFA 24h	8 (5-11)	7 (5-10)		0,425†
SOFA 96h	7 (2-12)	7 (3-12)		0,825†
Outros desfechos				
Uso de norepinefrina adicional	67 (53,6%)	51 (40,8%)	12,8 (0,4 a 24,6)	0,043*
Dias de norepinefrina adicional	2 (2-5)	2 (1-3)		0,009†
IRA	53 (42,4%)	52 (41,6%)	0,80 (-11,3 a 12,9)	0,898*
IRA dialítica	10 (8,0%)	17 (13,6%)	-5,60 (-13,6 a 2,25)	0,154*
<i>Delirium</i>	40 (32,0%)	40 (32,0%)	0 (-11,44 a 11,44)	1,000*
Reinternação na UTI	8 (6,4%)	11 (8,8%)	-2,40 (-9,41 a 4,48)	0,474*
Tempo de UTI (dias)	7 (4-12)	6 (4-12)		0,520†
Tempo de hospital (dias)	11 (6-23)	12 (6-22)		0,835†

† = Teste de Mann-Whitney; * = Teste qui-quadrado; SOFA = *Sepsis-related Organ Failure Assessment*, IRA = insuficiência renal aguda.

Gráfico 1 - Estimativa de Kaplan-Meier de mortalidade em 28 dias de acordo com a vasopressina ou norepinefrina



Não houve efeito adverso em 133 dos 250 pacientes do estudo: 52,8% dos pacientes do grupo vasopressina e 53,6% dos pacientes do grupo norepinefrina. Dentro dos 117 pacientes que apresentaram efeitos adversos, o efeito adverso mais comum em ambos os grupos foi a ocorrência de arritmias (27,2% vs. 32,0%) seguido de hiponatremia (24,8% vs. 16,0%, $p = 0,084$), acidente vascular cerebral (4,8% vs. 0,8%, $p = 0,120$) isquemia miocárdica (2,4% vs. 5,6%, $p = 0,197$), e isquemia cutânea (0% vs. 1,6%, $p = 0,498$) para os grupos vasopressina e norepinefrina respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 - Eventos adversos nos pacientes do estudo

Variável	Vasopressina n = 125	Norepinefrina n = 125	p
Fibrilação atrial	34 (27,2%)	40 (32,0%)	0,406*
Hiponatremia	31 (24,8%)	20 (16,0%)	0,084*
Acidente vascular cerebral	6 (4,8%)	1 (0,8%)	0,120***
Infarto agudo do miocárdio	3 (2,4%)	7 (5,6%)	0,197*
Isquemia digital	0 (0%)	2 (1,6%)	0,498***
Isquemia mesentérica	0 (0%)	0 (0%)	-
Número de eventos adversos			
0	66 (52,8%)	67 (53,6%)	
1	46 (36,8%)	46 (36,8%)	0,420**
2	11 (8,8%)	12 (9,6%)	
3	2 (1,6%)	0 (0%)	

* = Teste qui-quadrado; ** = Teste da razão de verossimilhança; *** = Teste exato de Fisher.

A frequência cardíaca foi semelhante nos grupos vasopressina e norepinefrina nos 6 primeiros dias com médias de D0: (101,38±22,48 vs. 100,02±24,67 bat/min, p = 0,649); D1: (95,12±22,43 vs. 97,11±26,17 bat/min, p = 0,530); D2: (91,06±21,77 vs. 95,16±22,00 bat/min, p = 0,176); D3: (89,62±20,56 vs. 94,08±23,54 bat/min, p = 0,159); D4: (92,39±20,68 vs. 94,51±21,21 bat/min, p = 0,504); D5: (94,02±22,39 vs. 96,31±22,16 bat/min, p = 0,528); D6: (96,23±23,89 vs. 100,64±26,25 bat/min, p = 0,320), respectivamente para os grupos vasopressina e norepinefrina.

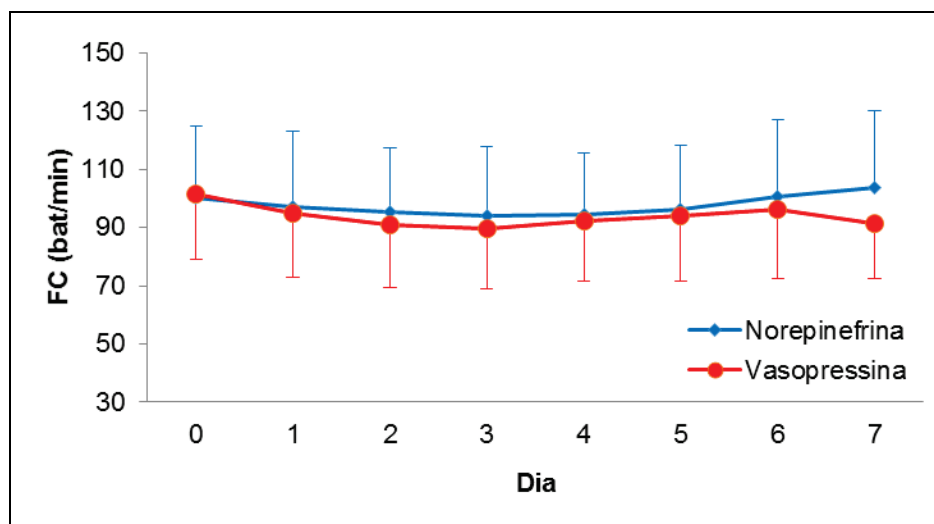
No 7º dia, a frequência cardíaca foi estatisticamente menor no grupo vasopressina do que no grupo norepinefrina (91,38±19,06 vs. 103,91±26,13 bat/min, p=0,007), respectivamente (Tabela 5 e Gráfico 2).

Tabela 5 - Média e desvio padrão de frequência cardíaca durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina

Frequência cardíaca (bat/min)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
0	101,38	22,48	100,02	24,67	0,649
1	95,12	22,43	97,11	26,17	0,530
2	91,06	21,77	95,16	22,00	0,176
3	89,62	20,56	94,08	23,54	0,159
4	92,39	20,68	94,51	21,21	0,504
5	94,02	22,39	96,31	22,16	0,528
6	96,23	23,89	100,64	26,25	0,320
7	91,38	19,06	103,91	26,13	0,007

* = Teste t-Student

Gráfico 2 - Média e desvio padrão de frequência cardíaca dos grupos vasopressina e norepinefrina



FC: Frequência cardíaca

Não houve diferença estatisticamente significativa da pressão arterial média nos grupos vasopressina e norepinefrina nos 7 dias de avaliação, D0: (64,54±11,45 vs. 64,35±14,84 mmHg, p = 0,909); D1: (78,89±12,37 vs. 79,77±14,49 mmHg, p = 0,614); D2: (81,74±12,96 vs. 82,05±12,91 mmHg, p = 0,861); D3: (84,46±11,94 vs. 81,33±13,57 mmHg, p = 0,088); D4:

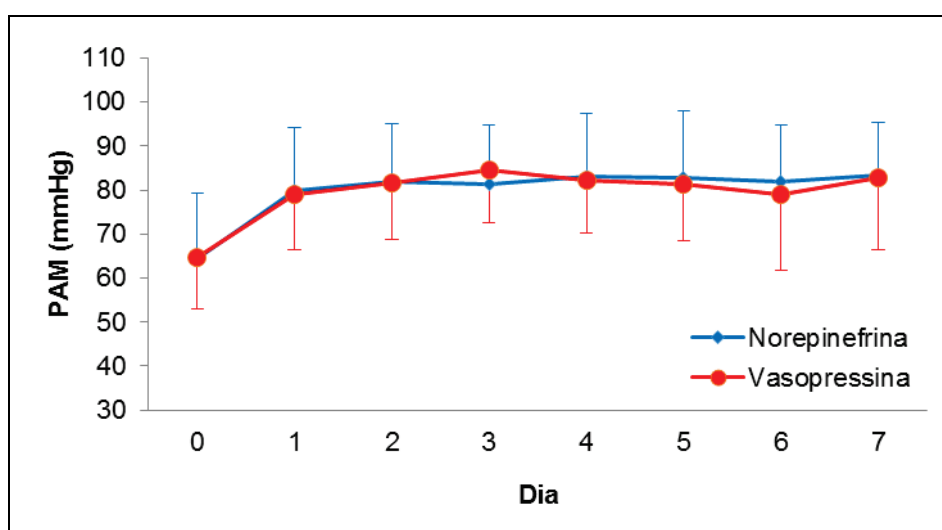
(82,32±12,22 vs. 83,17±14,30 mmHg, $p = 0,671$); D5: (81,24±12,70 vs. 82,72±15,21 mmHg, $p = 0,512$); D6: (79,03±17,35 vs. 81,90±12,87 mmHg, $p = 0,298$); D7: (82,85±16,28 vs. 83,43±12,00 mmHg, $p = 0,838$) (Tabela 6 e Gráfico 3).

Tabela 6 - Média e desvio padrão da pressão arterial média dos grupos vasopressina e norepinefrina durante o período de internação na unidade de terapia intensiva

Pressão arterial média (mmHg)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
0	64,54	11,45	64,35	14,84	0,909
1	78,89	12,37	79,77	14,49	0,614
2	81,74	12,96	82,05	12,91	0,861
3	84,46	11,94	81,33	13,57	0,088
4	82,32	12,22	83,17	14,30	0,671
5	81,24	12,70	82,72	15,21	0,512
6	79,03	17,35	81,90	12,87	0,298
7	82,85	16,28	83,43	12,00	0,838

* = Teste t-Student

Gráfico 3 - Média e desvio padrão da pressão arterial média dos pacientes do grupo vasopressina e norepinefrina do estudo



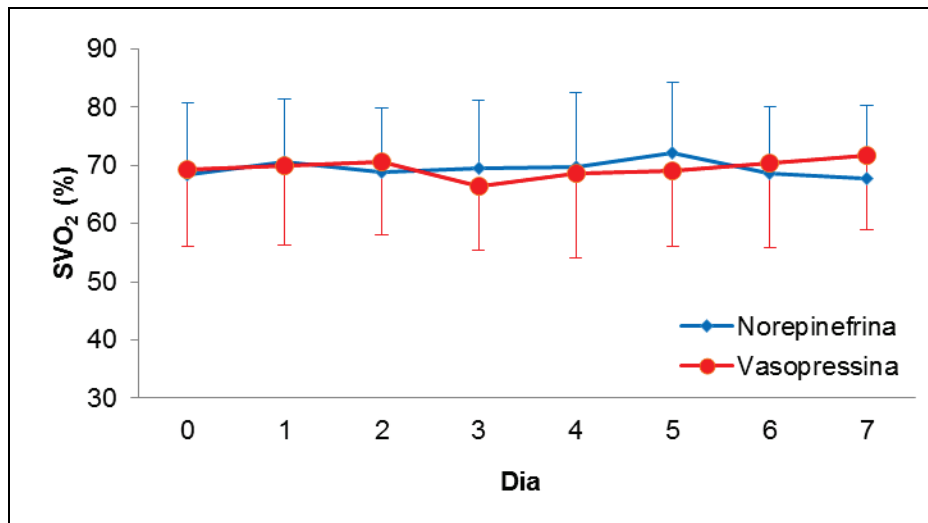
Não houve diferença estatisticamente significativa entre o perfil de médias da SVO₂ do grupo vasopressina e norepinefrina, respectivamente D0: (69,31±13,23 vs. 68,43±12,37 %, p = 0,588); D1: (69,90±13,49 vs. 70,52±10,88 %, p = 0,696); D2: (70,53±12,56 vs. 68,89±11,02 %, p = 0,317); D3: (66,37±10,87 vs. 69,43±11,65 %, p = 0,060); D4: (68,59±14,47 vs. 69,68±12,80%, p = 0,601); D5: (68,97±13,01 vs. 72,05±12,17%, p = 0,132); D6: (70,35±14,58 vs. 68,66±11,38 %, p = 0,473); D7: (71,75±12,82 vs. 67,75±12,49%, p = 0,114) (Tabela 7 e Gráfico 4)

Tabela 7 - Média e desvio padrão de SVO₂ dos grupos vasopressina e norepinefrina durante o período de internação na unidade de terapia intensiva

SVO ₂ (%)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
0	69,31	13,23	68,43	12,37	0,588
1	69,90	13,49	70,52	10,88	0,696
2	70,53	12,56	68,89	11,02	0,317
3	66,37	10,87	69,43	11,65	0,060
4	68,59	14,47	69,68	12,80	0,601
5	68,97	13,01	72,05	12,17	0,132
6	70,35	14,58	68,66	11,38	0,473
7	71,75	12,82	67,75	12,49	0,114

* = Teste t-Student

Gráfico 4 - Média e desvio padrão de SVO₂ dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo



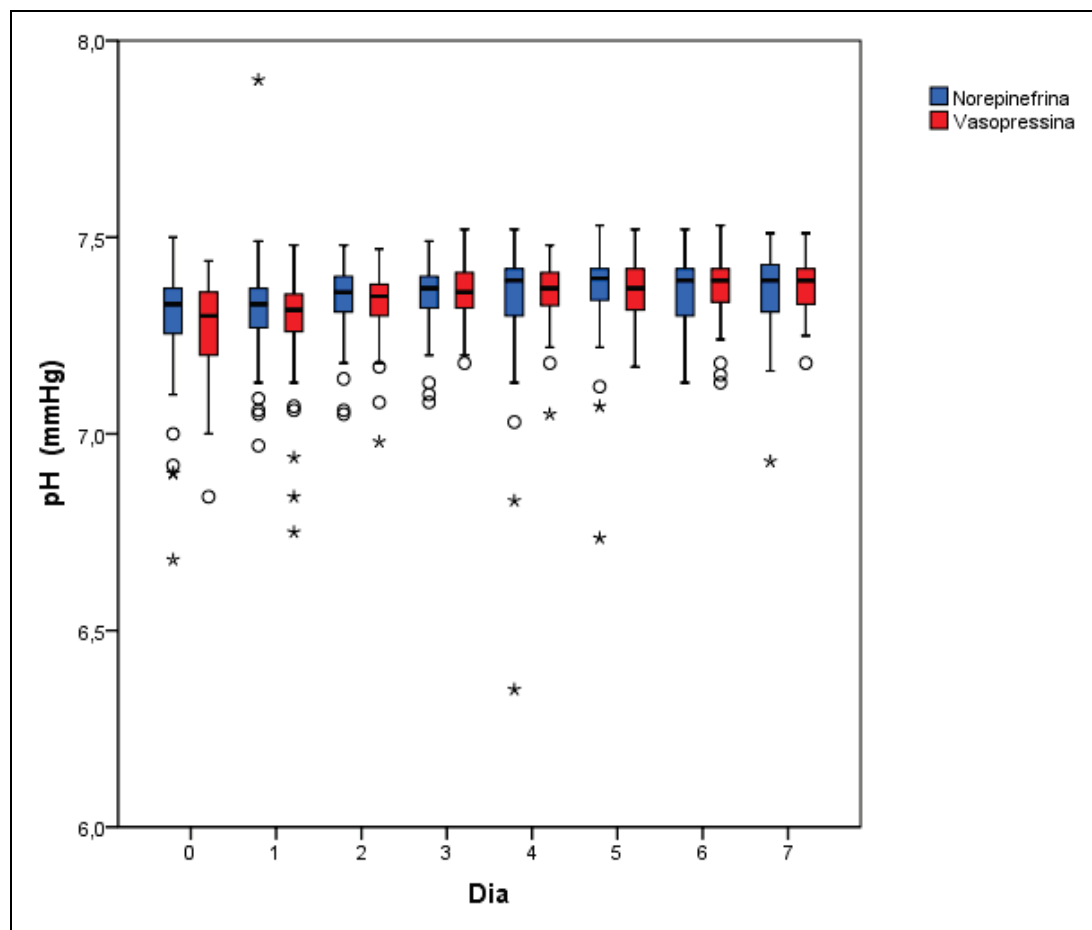
Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de Ph dos grupos vasopressina e norepinefrina nos sete primeiros dias do estudo, exceto na admissão, porém dentro dos valores normais de Ph. Apresentaram respectivamente para os grupos vasopressina e norepinefrina medianas e intervalo interquartilício de Ph no dia D0: [7,30 (7,20-7,36) vs. 7,33 (7,26-7,38) mmHg, $p = 0,012$]; D1: [7,32 (7,26-7,36) vs. 7,33 (7,27-7,37) mmHg, $p = 0,136$]; D2: [7,35 (7,30-7,38) vs. 7,37 (7,30-7,40) mmHg, $p = 0,154$]; D3: [7,36 (7,32-7,41) vs. 7,37 (7,32-7,40) mmHg, $p = 0,899$]; D4: [7,37 (7,33-7,41) vs. 7,39 (7,32-7,42) mmHg, $p = 0,441$]; D5: [7,37 (7,31-7,42) vs. 7,4 (7,34-7,42) mmHg, $p = 0,248$]; D6: [7,39 (7,33-7,42) vs. 7,39 (7,30-7,42) mmHg, $p = 0,963$]; D7: [7,39 (7,33-7,42) vs. 7,39 (7,30-7,42) mmHg, $p = 0,621$] (Tabela 8 e Gráfico 5)

Tabela 8 - Mediana e intervalo interquartilico de pH dos grupos vasopressina e norepinefrina durante internação na unidade de terapia intensiva

pH (mmHg)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	7,30	(7,20-7,36)	7,33	(7,26-7,38)	0,012
1	7,32	(7,26-7,36)	7,33	(7,27-7,37)	0,136
2	7,35	(7,30-7,38)	7,37	(7,30-7,40)	0,154
3	7,36	(7,32-7,41)	7,37	(7,32-7,40)	0,899
4	7,37	(7,33-7,41)	7,39	(7,32-7,42)	0,441
5	7,37	(7,31-7,42)	7,40	(7,34-7,42)	0,248
6	7,39	(7,33-7,42)	7,39	(7,30-7,42)	0,963
7	7,39	(7,33-7,42)	7,39	(7,30-7,42)	0,621

* = Teste de Mann-Whitney; IIQ = intervalo interquartilico.

Gráfico 5 - Desenho esquemático (boxplot) do Ph dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo VANCS II



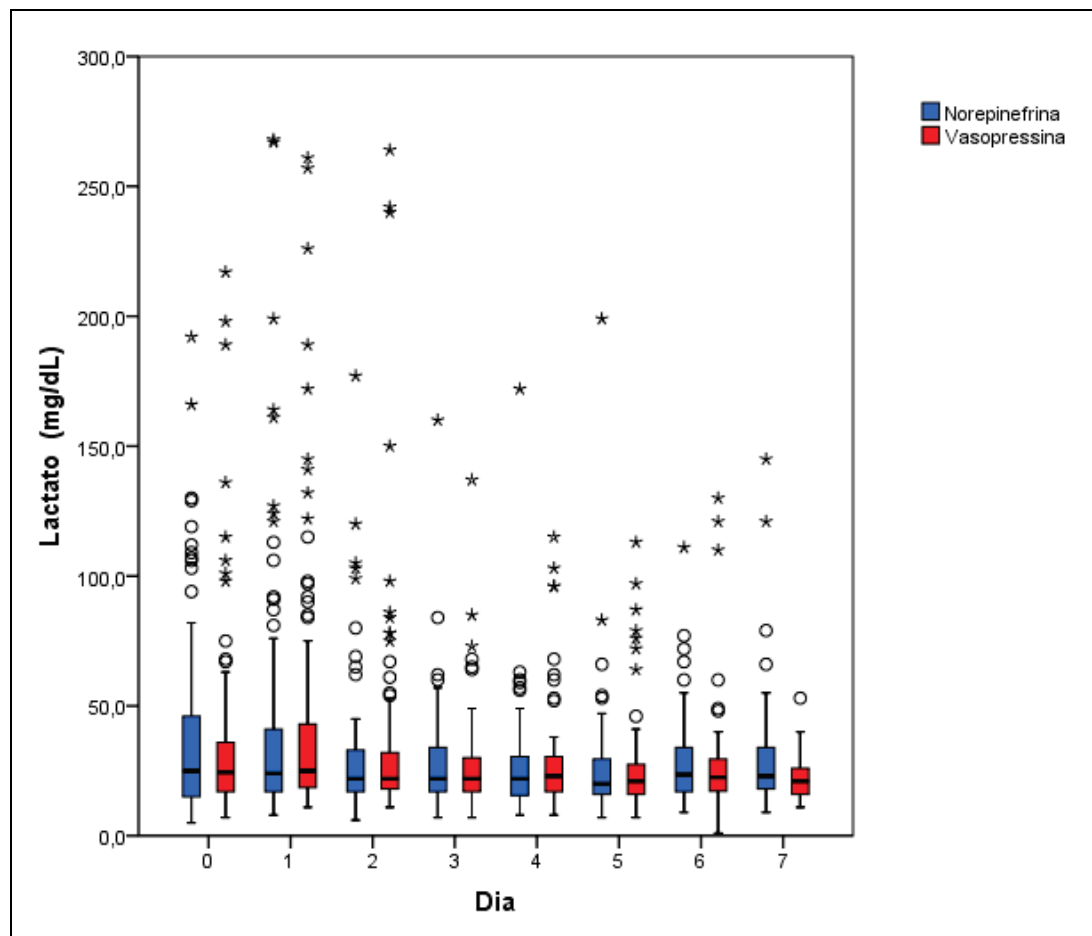
O perfil de medianas das concentrações de lactato do grupo vasopressina apresentou valores semelhantes ao grupo norepinefrina nos 6 primeiros dias, respectivamente, D0: [24 (17-35) vs. 25 (15 - 46) mg/dL, $p = 0,758$]; D1: [25 (18-43) vs. 24 (17-40) mg/dL, $p = 0,363$]; D2: [22 (18-32) vs. 23 (17-34) mg/dL, $p = 0,796$]; D3: [22 (17-30) vs. 22 (17-34) mg/dL, $p = 0,736$]; D4: [23 (17-30) vs. 22 (15-30) mg/dL, $p = 0,703$]; D5: [21 (16-28) vs. 20 (16-30) mg/dL, $p = 0,694$]; D6: [23 (17-30) vs. 23 (17-36) mg/dL, $p = 0,552$]. No sétimo dia o grupo vasopressina apresentou valores menores de lactato em relação ao grupo norepinefrina, respectivamente D7: [21 (16-26) vs. 23 (18-35) mg/dL, $p = 0,033$] (Tabela 9 e Gráfico 6).

Tabela 9 - Mediana e intervalo interquartilico das concentrações de lactato segundo os grupos vasopressina e norepinefrina durante internação na unidade de terapia intensiva

Lactato (mg/dL)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	24	(17-35)	25	(15-46)	0,758
1	25	(18-43)	24	(17-40)	0,363
2	22	(18-32)	23	(17-34)	0,796
3	22	(17-30)	22	(17-34)	0,736
4	23	(17-30)	22	(15-30)	0,703
5	21	(16-28)	20	(16-30)	0,694
6	23	(17-30)	23	(17-36)	0,552
7	21	(16-26)	23	(18-35)	0,033

* = Teste de Mann-Whitney; IIQ = intervalo interquartilico.

Gráfico 6 - Desenho esquemático (boxplot) das concentrações de lactato do grupo vasopressina e norepinefrina do estudo



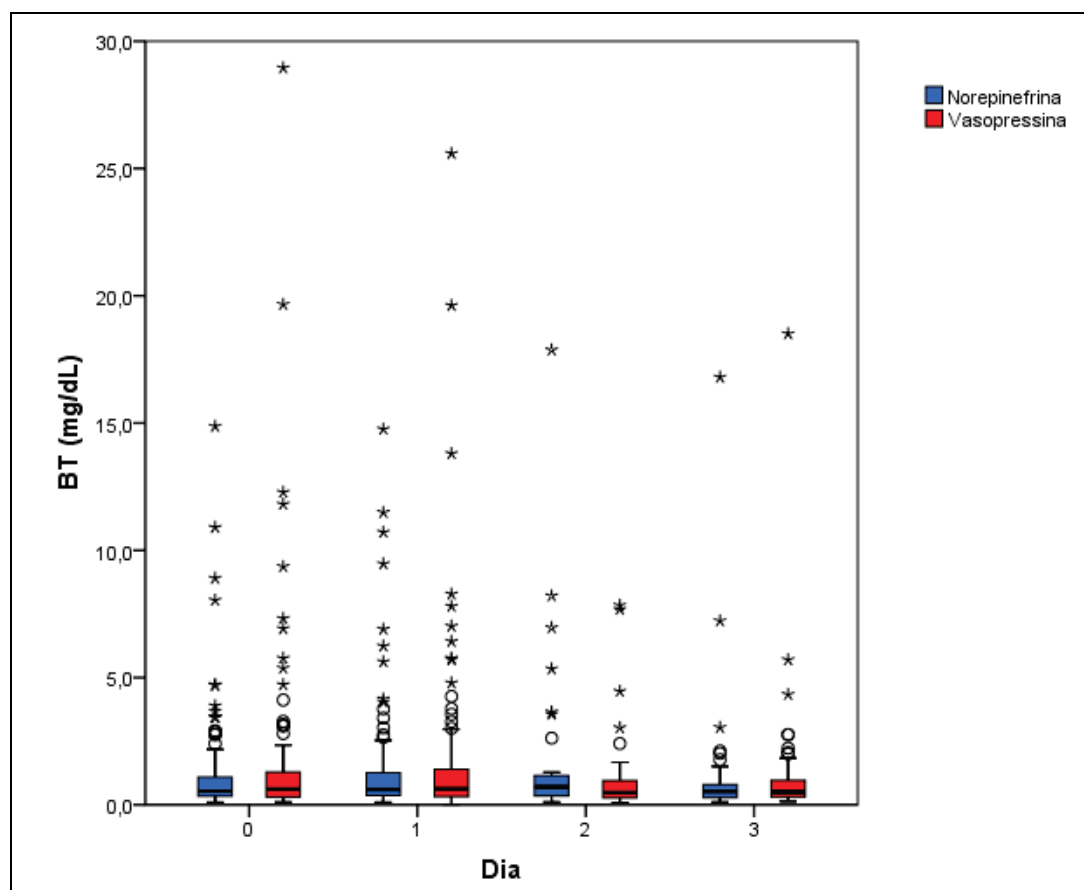
O perfil de medianas dos valores séricos de bilirrubina total do grupo vasopressina apresentou valores semelhantes em relação ao grupo norepinefrina nos 3 primeiros dias de observação, D0: [0,62 (0,3 -1,32) vs. 0,54 (0,34-1,11) mg/dL, $p = 0,858$]; D1: [0,63 (0,33-1,43) vs. 0,60 (0,37-1,27) mg/dL, $p = 0,874$]; D2: [0,48 (0,27-0,96) vs. 0,70 (0,35-1,15) mg/dL, $p = 0,157$]; D3: [0,51 (0,32-0,97) vs. 0,52 (0,28-0,83) mg/dL, $p = 0,607$], respectivamente para os grupos vasopressina e norepinefrina (Tabela 10 e Gráfico 7).

Tabela 10 - Mediana e intervalo interquartilico dos valores séricos de bilirrubina total dos grupos vasopressina e norepinefrina durante internação na unidade de terapia intensiva

Bilirrubina total (mg/dL)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	0,62	(0,31-1,32)	0,54	(0,34-1,11)	0,858
1	0,63	(0,33-1,43)	0,60	(0,37-1,27)	0,874
2	0,48	(0,27-0,96)	0,70	(0,35-1,15)	0,157
3	0,51	(0,32-0,97)	0,52	(0,28-0,83)	0,607

* = Teste de Mann-Whitney; IIQ = intervalo interquartilico.

Gráfico 7 - Desenho esquemático (*boxplot*) dos valores séricos de bilirrubina total dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo VANCS II



Os valores de excesso de base (BE) foram semelhantes nos 6 primeiros dias entre os grupos vasopressina e norepinefrina, respectivamente D0: [-4,5 (-8,25 a -1,60) vs. -4,7 (-8,55 a -0,95) mmol/L, p =

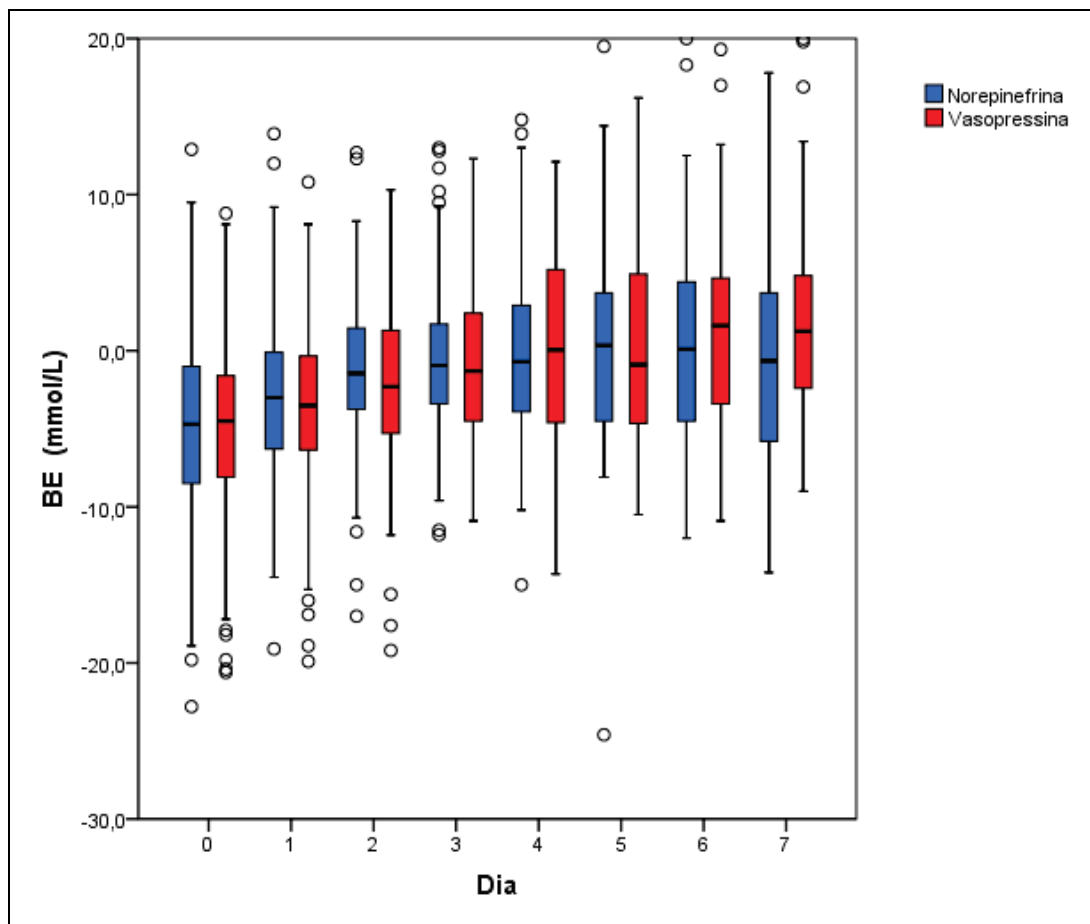
0,758]; D1: [-3,5 (-6,40 a -0,20) vs. -3 (-6,30 a -0,03) mmol/L, $p = 0,600$]; D2: [-2,3 (-5,33 a 1,33) vs. -1,45 (-3,83 a 1,48) mmol/L, $p = 0,169$]; D3: [-1,30 (-4,55 a 2,45) vs. -0,95 (-3,43 a 1,90) mmol/L, $p = 0,689$]; D4: [0,05 (-4,63 a 5,30) vs. -0,7 (-4,00 a 3,00) mmol/L, $p = 0,876$]; D5: [-0,9 (-4,70 a 5,20) vs. 0,35 (-4,55 a 3,75) mmol/L, $p = 0,589$]; D6: [1,6 (-3,40 a 4,78) vs. 0,1 (-4,53 a 4,45) mmol/L, $p = 0,444$]. Observou-se diferença estatística somente no sétimo dia quando o grupo vasopressina apresentou mediana maior em relação ao grupo norepinefrina, D7: [1,25 (-2,43 a 5,05) vs. -0,65 (-5,90 a 3,73) mmol/L, $p = 0,048$] (Tabela 11 e Gráfico 8)

Tabela 11 - Mediana e intervalo interquartilico dos valores de BE dos grupos norepinefrina e vasopressina durante internação na unidade de terapia intensiva

BE (mmol/L)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	-4,50	(-8,25 a -1,60)	-4,70	(-8,55 a -0,95)	0,758
1	-3,50	(-6,40 a -0,20)	-3,00	(-6,30 a -0,03)	0,600
2	-2,30	(-5,33 a 1,33)	-1,45	(-3,83 a 1,48)	0,169
3	-1,30	(-4,55 a 2,45)	-0,95	(-3,43 a 1,90)	0,689
4	0,05	(-4,63 a 5,30)	-0,70	(-4,00 a 3,00)	0,876
5	-0,90	(-4,70 a 5,20)	0,35	(-4,55 a 3,75)	0,589
6	1,60	(-3,40 a 4,78)	0,10	(-4,53 a 4,45)	0,444
7	1,25	(-2,43 a 5,05)	-0,65	(-5,90 a 3,73)	0,048

* = Teste de Mann-Whitney; BE = *base excess*; IIQ = intervalo interquartilico.

Gráfico 8 - Desenho esquemático (*boxplot*) do BE dos grupos norepinefrina e vasopressina do estudo



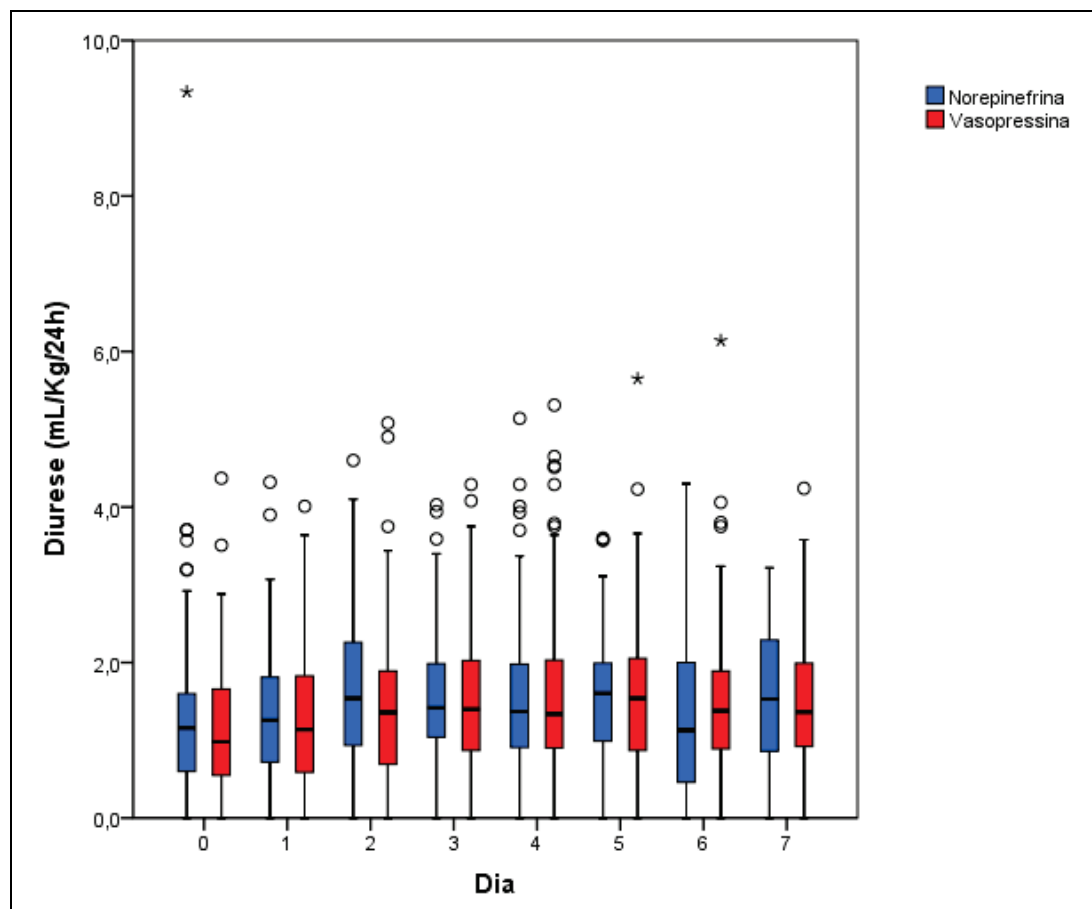
Quanto à diurese, não houve diferença estatística significativa entre os grupos vasopressina e norepinefrina, D0: [0,98 (0,55-1,67) vs. 1,16 (0,60-1,61) mL/kg/24h, $p = 0,385$]; D1: [1,14 (0,56-1,86) vs. 1,26 (0,72-1,81) mL/kg/24h, $p = 0,419$]; D2: [1,36 (0,69-1,90) vs. 1,54 (0,92-2,29) mL/kg/24h, $p = 0,131$]; D3: [1,4 (0,86-2,04) vs. 1,42 (1,04-2,03) mL/kg/24h, $p = 0,699$]; D4: [1,34 (0,90-2,04) vs. 1,37 (0,89-2,00) mL/kg/24h, $p = 0,954$]; D5: [1,54 (0,87-2,08) vs. 1,61 (0,96-2,00) mL/kg/24h, $p = 0,933$]; D6: [1,38 (0,88-1,89) vs. 1,13 (0,45-2,01) mL/kg/24h, $p = 0,414$]; D7: [1,37 (0,92-2,01) vs. 1,53 (0,85-2,29) mL/kg/24h, $p = 0,714$], respectivamente para os grupos vasopressina e norepinefrina (Tabela 12 e Gráfico 9).

Tabela 12 - Mediana e intervalo interquartilico de diurese dos grupos vasopressina e norepinefrina durante internação na unidade de terapia intensiva

Diurese (mL/kg/24h)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	0,98	(0,55-1,67)	1,16	(0,60-1,61)	0,385
1	1,14	(0,56-1,86)	1,26	(0,72-1,81)	0,419
2	1,36	(0,69-1,90)	1,54	(0,92-2,29)	0,131
3	1,40	(0,86-2,04)	1,42	(1,04-2,03)	0,699
4	1,34	(0,90-2,04)	1,37	(0,89-2,00)	0,954
5	1,54	(0,87-2,08)	1,61	(0,96-2,00)	0,933
6	1,38	(0,88-1,89)	1,13	(0,45-2,01)	0,414
7	1,37	(0,92-2,01)	1,53	(0,85-2,29)	0,714

* = Teste de Mann-Whitney; IIQ = intervalo interquartilico.

Gráfico 9 - Desenho esquemático (boxplot) da diurese dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo VANCS II



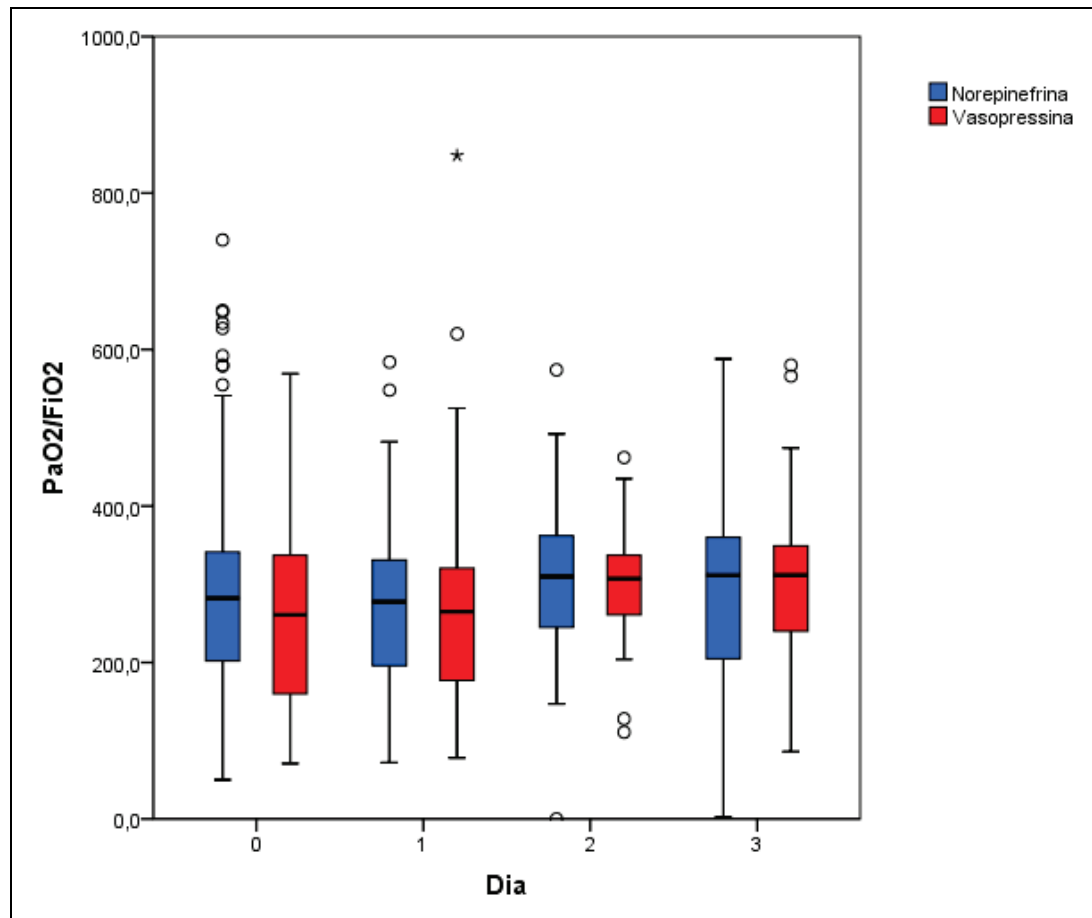
Os pacientes do grupo vasopressina apresentaram valores semelhantes de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ao grupo norepinefrina nos três dias de observação, as medianas foram D0: [261 (157-338) vs. 282 (202-342), $p = 0,178$]; D1: [265 (176-321) vs. 278 (196-331), $p = 0,517$]; D2: [307 (259-338) vs. 310 (245-368), $p = 0,971$]; D3: [312 (240-350) vs. 312 (205-361), $p = 0,708$], respectivamente para os grupos vasopressina e norepinefrina (Tabela 13 e Gráfico 10).

Tabela 13 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos norepinefrina e vasopressina

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Vasopressina		Norepinefrina		p^*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	261	(157-338)	282	(202-342)	0,178
1	265	(176-321)	278	(196-331)	0,517
2	307	(259-338)	310	(245-368)	0,971
3	312	(240-350)	312	(205-361)	0,708

* = Teste de Mann-Whitney; IIQ = intervalo interquartilico.

Gráfico 10 - Desenho esquemático (*boxplot*) da $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ dos grupos vasopressina e norepinefrina do estudo



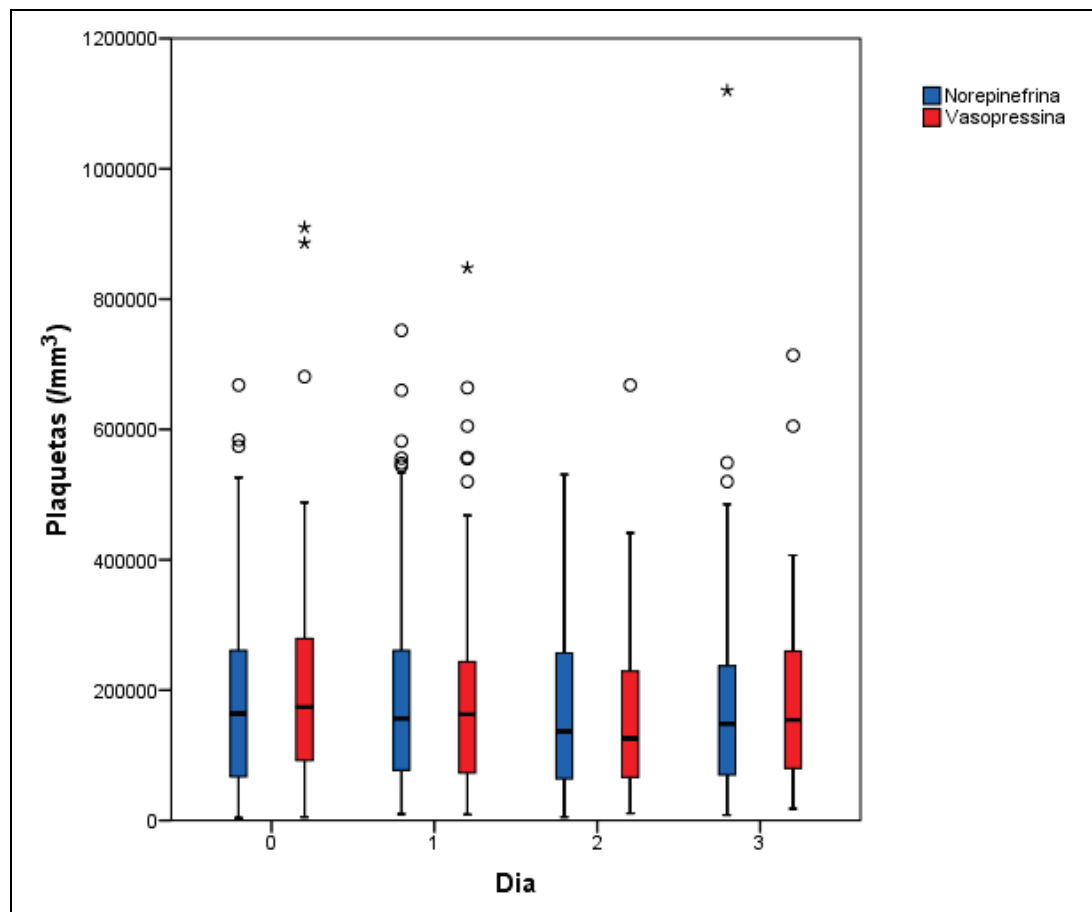
O grupo vasopressina apresentou valores semelhantes de plaquetas nos três primeiros dias de observação em relação ao grupo norepinefrina, D0: [174000 (89500-280500) vs. 164000 (66500-263000)/ mm^3 , $p = 0,680$]; D1: [163000 (73000-244000) vs. 156500 (76750-262500)/ mm^3 , $p = 0,531$]; D2: [126000 (66250-230500) vs. 136500 (62750-271250)/ mm^3 , $p = 0,429$]; D3: [154000 (80000-262000) vs. 148500 (68500-241250)/ mm^3 , $p = 0,603$], respectivamente para os grupos vasopressina e norepinefrina (Tabela 14 e Gráfico 11).

Tabela 14 - Medianas e intervalos interquartílicos dos valores séricos de plaquetas durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina

Plaqueta (/mm ³)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	174000	(89500-280500)	164000	(66500-263000)	0,680
1	163000	(73000-244000)	156500	(76750-262500)	0,531
2	126000	(66250-230500)	136500	(62750-271250)	0,429
3	154000	(80000-262000)	148500	(68500-241250)	0,603

* = Teste de Mann-Whitney; IIQ = intervalo interquartílico.

Gráfico 11 - Desenho esquemático (boxplot) dos valores séricos de plaquetas durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina



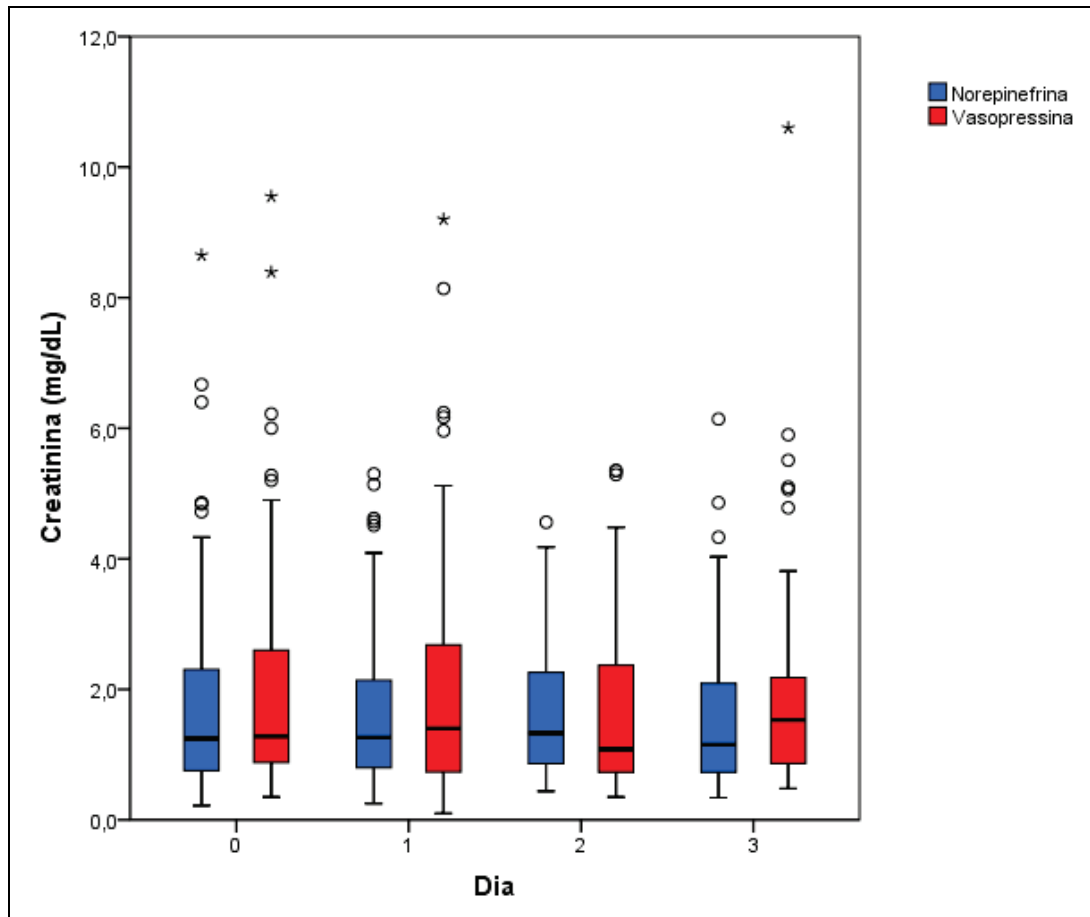
O perfil de medianas dos valores séricos de creatinina do grupo vasopressina apresentou valores semelhantes em relação ao grupo norepinefrina, respectivamente, D0: [1,28 (0,88-2,60) vs. 1,25 (0,75-2,31) mg/dL, $p = 0,334$]; D1: [1,4 (0,73-2,69) vs. 1,27 (0,80-2,16) mg/dL, $p = 0,585$]; D2: [1,08 (0,70-2,42) vs. 1,33 (0,86-2,29) mg/dL, $p = 0,759$]; D3: [1,53 (0,86-2,19) vs. 1,16 (0,73-2,11) mg/dL, $p = 0,106$] (Tabela 15 e Gráfico 12).

Tabela 15 - Mediana e intervalo interquartilico dos valores séricos de creatinina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina

Creatinina (mg/dL)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	1,28	(0,88-2,60)	1,25	(0,75-2,31)	0,334
1	1,40	(0,73-2,69)	1,27	(0,80-2,16)	0,585
2	1,08	(0,70-2,42)	1,33	(0,86-2,29)	0,759
3	1,53	(0,86-2,19)	1,16	(0,73-2,11)	0,106

* = Teste de Mann-Whitney; IIQ = intervalo interquartilico.

Gráfico 12 - Desenho esquemático (*boxplot*) dos valores séricos de creatinina durante a internação na unidade de terapia intensiva entre os grupos vasopressina e norepinefrina



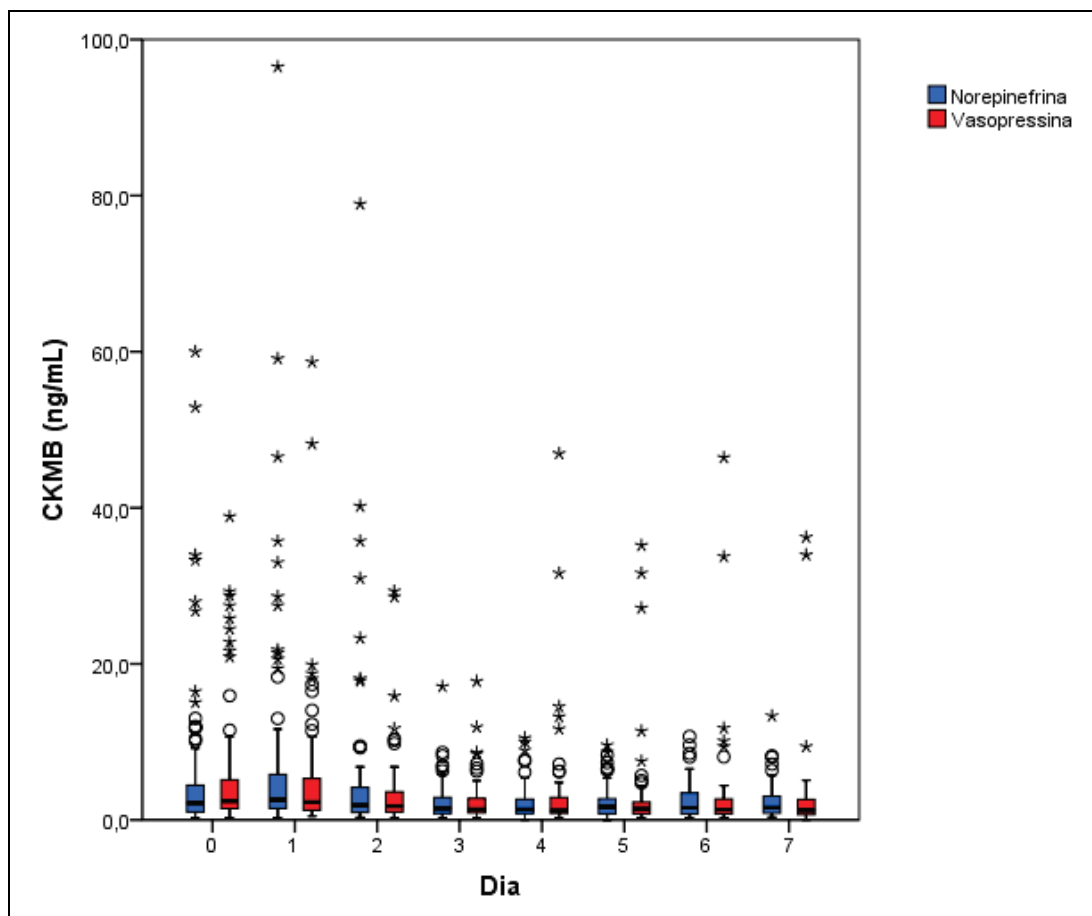
Não houve diferença estatística significativa nos valores séricos de CKMB entre os grupos vasopressina e norepinefrina nos 7 primeiros dias do estudo, respectivamente, D0: [2,44 (1,46-5,15) vs. 2,16 (1,02-4,53) ng/mL, $p = 0,156$]; D1: [2,28 (1,25-5,33) vs. 2,60 (1,44-6,10) ng/mL, $p = 0,366$]; D2: [1,76 (1,03-3,63) vs. 1,89 (0,97-4,21) ng/mL, $p = 0,829$]; D3: [1,37 (0,92-2,83) vs. 1,48 (0,84-2,88) ng/mL, $p = 0,861$]; D4: [1,19 (0,85-2,90) vs. 1,36 (0,78-2,68) ng/mL, $p = 0,788$]; D5: [1,44 (0,80-2,29) vs. 1,70 (0,78-2,72) ng/mL, $p = 0,582$]; D6: [1,32 (0,74-2,72) vs. 1,57 (0,77-3,46) ng/mL, $p = 0,231$]; D7: [1,26 (0,68-2,62) vs. 1,6 (0,88-3,12) ng/mL, $p = 0,153$] (Tabela 16 e Gráfico 13).

Tabela 16 - Mediana e intervalo interquartilico dos valores séricos de CKMB durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina

CKMB (ng/mL)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	2,44	(1,46-5,15)	2,16	(1,02-4,53)	0,156
1	2,28	(1,25-5,33)	2,60	(1,44-6,10)	0,366
2	1,76	(1,03-3,63)	1,89	(0,97-4,21)	0,829
3	1,37	(0,92-2,83)	1,48	(0,84-2,88)	0,861
4	1,19	(0,85-2,90)	1,36	(0,78-2,68)	0,788
5	1,44	(0,80-2,29)	1,70	(0,78-2,72)	0,582
6	1,32	(0,74-2,72)	1,57	(0,77-3,46)	0,231
7	1,26	(0,68-2,62)	1,60	(0,88-3,12)	0,153

* = Teste de Mann-Whitney.

Gráfico 13 - Desenho esquemático (boxplot) dos valores séricos de CKMB durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina



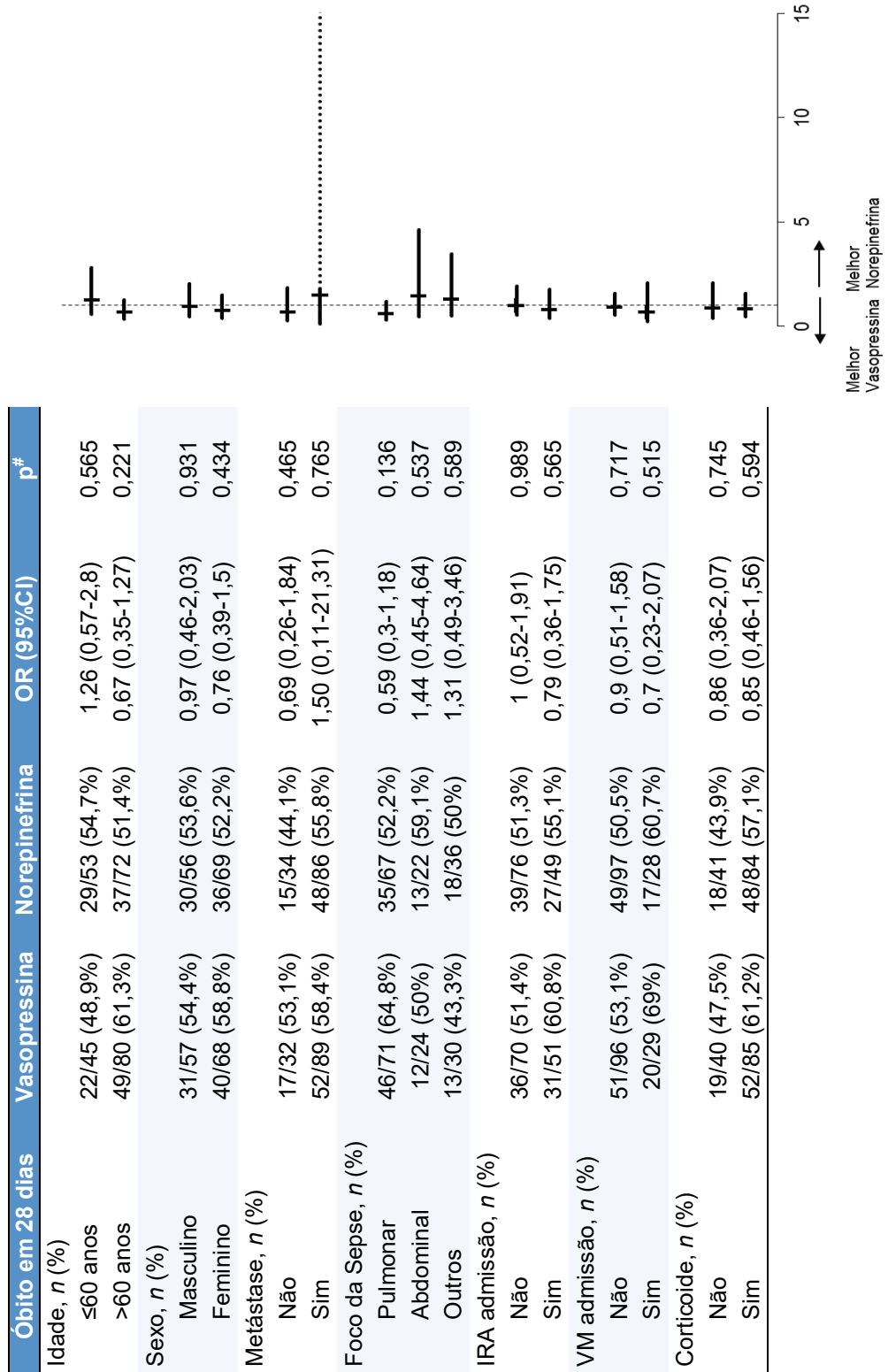
Não houve diferença entre os grupos vasopressina e norepinefrina em relação aos valores séricos de troponina, nos sete primeiros dias de estudo, respectivamente, D0: [0,11 (0,04-0,26) vs. 0,12 (0,05-0,29) ng/mL, $p = 0,573$]; D1: [0,04 (0,02-0,08) vs. 0,03 (0,01-0,07) ng/mL, $p = 0,183$]; D2: [0,05 (0,02-0,13) vs. 0,06 (0,03-0,18) ng/mL, $p = 0,116$]; D3: [0,04 (0,02-0,09) vs. 0,06 (0,02-0,17) ng/mL, $p = 0,165$]; D4: [0,03 (0,02-0,09) vs. 0,06 (0,02-0,12) ng/mL, $p = 0,190$]; D5: [0,03 (0,02-0,07) vs. 0,05 (0,02-0,09) ng/mL, $p = 0,104$]; D6: [0,04 (0,02-0,09) vs. 0,06 (0,02-0,10) ng/mL, $p = 0,325$]; D7: [0,04 (0,02-0,09) vs. 0,07 (0,02-0,13) ng/mL, $p = 0,133$] (Tabela 17 e Gráfico 14).

Tabela 17 - Mediana e intervalo interquartilico dos valores séricos de troponina durante a internação na unidade de terapia intensiva segundo os grupos vasopressina e norepinefrina

Troponina (ng/mL)	Vasopressina		Norepinefrina		p*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
0	0,11	(0,04-0,26)	0,12	(0,05-0,29)	0,573
1	0,04	(0,02-0,08)	0,03	(0,01-0,07)	0,183
2	0,05	(0,02-0,13)	0,06	(0,03-0,18)	0,116
3	0,04	(0,02-0,09)	0,06	(0,02-0,17)	0,165
4	0,03	(0,02-0,09)	0,06	(0,02-0,12)	0,190
5	0,03	(0,02-0,07)	0,05	(0,02-0,09)	0,104
6	0,04	(0,02-0,09)	0,06	(0,02-0,10)	0,325
7	0,04	(0,02-0,09)	0,07	(0,02-0,13)	0,133

* = Teste de Mann-Whitney.

Tabela 18 - Análise de subgrupos



6 DISCUSSÃO

Nesse estudo randomizado, controlado e duplo-cego envolvendo 250 pacientes com câncer, o uso precoce da vasopressina no tratamento do choque séptico não reduziu a mortalidade em 28 dias quando comparada ao uso da norepinefrina. O uso da vasopressina também não teve impacto na taxa de mortalidade em 90 dias, no escore SOFA 24 horas e 96 horas após a randomização, assim como não aumentou os dias vivos e livres de ventilação mecânica, de vasopressores e de terapia de substituição renal. Os resultados mantiveram-se consistentes na análise de subgrupo. Não houve diferença nos efeitos adversos quando a vasopressina foi comparada à norepinefrina.

O racional para este estudo foi baseado no estudo VASST¹⁵, publicado em 2008. Nesse estudo, o subgrupo com choque séptico menos grave que recebeu vasopressina apresentou redução de mortalidade. Postula-se que esse resultado se deva ao fato de esse grupo ser tratado com a vasopressina antes de apresentar piora clínica e ao mesmo tempo de não receber doses elevadas de norepinefrina em associação com a vasopressina. Assim, considerando a hipótese de a vasopressina isoladamente ser mais eficiente que a norepinefrina, o desenho do presente estudo analisou comparativamente nas primeiras horas do choque séptico o uso da vasopressina com o uso da norepinefrina.

A população com câncer é hoje prevalente na unidade de terapia intensiva, representando um desafio no que se refere a altas taxas de mortalidade e complicações no contexto do choque séptico. Portanto, essa população foi escolhida para testar a hipótese da superioridade da vasopressina em relação à norepinefrina na redução da mortalidade no choque séptico.

A vasopressina tem efeito multimodal na vasodilatação do choque séptico. Fisiologicamente, a vasopressina é um hormônio endógeno importante na manutenção do tônus vascular. Por seu efeito pleotrópico como vasoconstritor direto nas células endoteliais, por sua inibição dos canais de K_{ATP} , pela maior produção de cortisol e pela inibição da liberação do óxido nítrico, a vasopressina parece ser útil no manejo do choque séptico⁴⁶⁻⁴⁸.

A norepinefrina é fármaco eficiente e seguro no choque séptico. Mas, aproximadamente 40% dos pacientes apresentam refratariedade a esse tratamento, além de consideráveis eventos adversos como vasoconstrição excessiva e distúrbios metabólicos e imunológicos¹⁰.

A utilização da vasopressina como primeiro fármaco do tratamento do choque não demonstrou ser mais eficiente que a norepinefrina no tempo de internação em terapia intensiva e no hospital, na redução da insuficiência renal e na prevenção de eventos adversos. A vasopressina teve perfil semelhante a norepinefrina na ocorrência de eventos adversos.

Pacientes incluídos nesse estudo tiveram maiores taxas de complicações quando comparados a outras casuísticas. Isto se deve provavelmente ao fato de se tratar de um grupo de maior risco, com uma

mediana de SOFA à admissão de 7, e por representar uma população específica de pacientes com diagnóstico de câncer. Além disso, O ICESP é um centro de referência para o tratamento do câncer, o que explica a maior gravidade dos pacientes.

Ambos os grupos vasopressina e norepinefrina alcançaram a meta hemodinâmica estabelecida. Porém, o grupo vasopressina recebeu mais norepinefrina durante o tratamento. Nesse estudo, a vasopressina não reduziu a ocorrência de insuficiência renal aguda ou de necessidade de diálise. Esse dado tem sido explorado nos outros estudos e resultados controversos foram apresentados. No estudo VASST¹⁵, no choque séptico, o subgrupo de risco para IRA teve menos IRA e menor necessidade de diálise. No estudo VANCS¹⁷, no choque vasoplégico, a vasopressina preveniu a ocorrência de IRA e reduziu a necessidade de diálise. No estudo VANISH¹⁶, em pacientes com choque séptico, a vasopressina foi associada a taxas semelhantes de IRA, porém a menor ocorrência de IRA dialítica. Não está esclarecido se a proteção renal se deve ao efeito direto da vasopressina na circulação renal ou a prevenção do efeito negativo da norepinefrina.

O presente estudo vem adicionar à literatura já existente: um estudo randomizado, com 250 pacientes em choque séptico, demonstrando a eficácia e o perfil de segurança semelhantes da vasopressina comparada à norepinefrina. Limitações do presente estudo incluem o fato de ser realizado em um único centro, porém não houve perdas de seguimento e o protocolo de tratamento foi seguido rigorosamente pela equipe de pesquisadores. Além disso, o estudo foi realizado em um centro de referência em oncologia,

o que poderia comprometer a generalização dos achados. O desenho do estudo com os pacientes recebendo vasopressina ou norepinefrina impediu a avaliação da eficácia e da segurança da associação entre os dois fármacos possivelmente em doses menores no tratamento do choque séptico. Também é importante limitação o fato de a vasopressina ter sido infundida em dosagens variáveis, não tendo sido realizada a dosagem de vasopressinemia para guiar o tratamento. Vale também destacar que o estabelecimento de meta estática de pressão arterial nos pacientes é uma medida discutível à luz das evidências atuais que sugerem ser mais eficiente uma terapia hemodinâmica personalizada devido a heterogeneidade de apresentação clínica do choque séptico.

Em resumo, em pacientes com choque séptico portadores de câncer, a vasopressina, comparada com a norepinefrina, não reduziu a mortalidade em 28 dias.


7 CONCLUSÕES

Em pacientes com câncer e choque séptico, comparada com a norepinefrina, a vasopressina:

- a) Não teve impacto nas taxas de mortalidade em 28 e 90 dias.
- b) Não reduziu dias vivo e livres de vasopressores.
- b) Não reduziu dias vivo e livres de ventilação mecânica.
- d) Não reduziu dias vivo e livres de terapia de substituição renal.
- e) Não alterou o escore SOFA em 24 horas e em 96 horas após a randomização.
- f) Não resultou em aumento de eventos adversos.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética

 INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO <small>ORIENTADORA VIGIL DE SAÚDE</small>	INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO Octávio Frias de Oliveira Secretaria de Estado da Saúde Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	 FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA
<p>Memo ICESP – Pesquisa 861/12</p> <p style="text-align: right;">São Paulo, 11 de junho de 2012</p> <p>Para : Dra. Cristiane Maciel Zambolim A/C: Marcia Depto: UTI ICESP 10.º andar</p> <p>Referente ao projeto – NP 262/12 – “ Vasopressina versus noradrenalina no manejo do choque em pacientes com câncer: estudo duplo cego, controlado e randomizado”</p> <p>Pesquisador responsável: Dra. Cristiane Maciel Zambolim</p> <p>Encaminhamos Parecer do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo referente à solicitação de execução do projeto supracitado no ICESP para que seja encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa.</p> <p>Por gentileza, após aprovação/ciência do Comitê de Ética em Pesquisa, solicitamos que nos envie os documentos citados abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envio da carta de aprovação/ciência do CEP referente à participação do ICESP; • Cópia dos Relatórios Semestrais/Final e publicação; <p>Por gentileza, protocolar esta carta confirmando o recebimento e enviar por fax 55 (11) 3893-3504</p> <p>Agradecemos à colaboração e estamos disponíveis para maiores esclarecimentos.</p>		
 Roberto Jun Araiz Gerente de Pesquisa Instituto do Câncer do Estado de São Paulo- ICESP “Octávio Frias de Oliveira”	 Juliana de Paula Assistente de Gerência – Núcleo de Pesquisa Instituto do Câncer do Estado de São Paulo- ICESP “Octávio Frias de Oliveira”	
<hr/> <p><i>Pesquisa Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira”</i> Av. Dr. Arnaldo, 251, 12º Andar, Cerqueira César, São Paulo – SP, 01246-000 Brasil Telefone: 55 11 3983-2619/2628, Fax: 55 11 3893-3504 www.icesp.org.br</p>		



INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



São Paulo, 11 de junho de 2012

Registro: **NP262/12**

Ref. Solicitação de execução de estudo: **Vasopressina versus noradrenalina no manejo do choque em pacientes com câncer: estudo duplo cego, controlado e randomizado**

Pesquisador responsável: **Dra. Cristiane Maciel Zambolim**

CONSIDERAÇÕES

Trata-se de um estudo prospectivo, com finalidade para doutorado. Serão recrutados 210 pacientes adultos com choque séptico admitidos na Unidade de Terapia de Intensiva (ICESP) entre agosto de 2012 até agosto de 2014. O objetivo principal é comparar o uso da vasopressina com agente vasopressor isolado com a noradrenalina no manejo do choque em pacientes com câncer.

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início dos procedimentos relacionados ao estudo:

- Iniciar as atividades do estudo somente após aprovação/ciência do Comitê de Ética em Pesquisa para execução no ICESP segundo a Res. 196/96;
- Fornecer cópia da Carta de Aprovação e Relatório Semestral com ciência do CEP ao NP-ICESP;
- Enviar Publicação dos resultados do estudo;


Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff
 Diretor Geral em exercício

Prof. Dr. Paulo M. G. Hoff
 Diretor Geral em Exercício
 ICESP



Anexo B - Aprovação do Comitê de Ética

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP		
PROJETO DE PESQUISA		
Título: VASOPRESSINA VERSUS NORADRENALINA NO MANEJO DO CHOQUE EM PACIENTES COM CÂNCER: ESTUDO DUPLO CEGO, CONTROLADO E RANDOMIZADO		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 04948312.6.0000.0065		
Pesquisador: Ludmila Abrahão Hajjar		
Instituição: Fundação Faculdade de Medicina - ICESP		
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
Número do Parecer: 91.762		
Data da Retortoria: 06/09/2012		
Apresentação do Projeto:		
projeto trata do estudo em pacientes com choque séptico. Estes pacientes geralmente apresentam disfunção cardiovascular constituída por hipotensão não responsiva a fluidos, com necessidade de vasopressão ou por hipoperfusão oculta, com aumento dos níveis séricos de lactato. O diagnóstico precoce e o manejo adequado é fundamental pois pode levar a hipoperfusão prolongada e consequente falência orgânica.		
Objetivo da Pesquisa:		
O objetivo deste estudo é comparar o uso da vasopressina com agente vasopressor isolado com a noradrenalina no manejo do choque séptico em pacientes com câncer.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
De acordo		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:		
Bastante relevante, pois pode melhorar a condição de vida de pacientes em UTI		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:		
Estão todos de acordo.		
Recomendações:		
Não há		
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:		
Classificação de risco corrigo conforme solicitado no parecer anterior		
Endereço: DOUTOR ARNALDO 465		
Bairro: PACAEMBU		CEP: 01.248-903
UF: SP	Município: SÃO PAULO	
Telefone: 1130-8170	Fax: 1130-8175	E-mail: cep_fmusp@hcrnet.usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
- FMUSP



Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

SAO PAULO, 06 de Setembro de 2012

Assinado por:
Roger Chammas

Endereço: DOUTOR ARNALDO 455
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.248-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: 1130-8170 Fax: 1130-8175 E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO:.....CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO:.....CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Vasopressina versus norepinefrina no manejo do choque séptico em pacientes com câncer: estudo duplo- cego, controlado e randomizado.**
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar**
 CARGO/FUNÇÃO: **Médica, Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva do ICESP**
 INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 103034.
 UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo**
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
 RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses.

OBJETIVO E JUSTIFICATIVA DA PESQUISA:

- 1 - O objetivo deste estudo é verificar se o uso de uma medicação da classe dos vasopressores cujo nome é VASOPRESSINA pode acarretar em menores complicações clínicas em pacientes que estão em choque séptico, isto é, pacientes que precisam de unidade de terapia intensiva (UTI), com pressão muito baixa, necessitando de medicação para aumentar a mesma. A utilização da VASOPRESSINA tem se limitado a uma medicação adicional quando outras medicações vasopressoras falham. Por isso estudos são necessários para saber se ela é mais eficaz que os outros vasopressores. Para se estudar o efeito deste medicamento temos que comparar um grupo que irá receber VASOPRESSINA com um grupo que irá receber noradrenalina, medicamento utilizado inicialmente, quando o paciente encontra-se com pressão arterial muito baixa.
- 2 - Durante este protocolo de pesquisa o senhor (a) será sorteado para receber o medicamento VASOPRESSINA ou NORADRENALINA até sua pressão média alcançar 65mmHg ou 30ml/h de infusão da solução. Se doses superiores forem necessárias, infusão de noradrenalina será iniciada além da infusão do medicamento do estudo. 3- O Sr (a) será submetido a coleta de exames de sangue conforme necessidade do seu quadro clínico e antes do início do medicamento, 6 e 12 horas após, conforme já é de rotina da unidade de terapia intensiva (UTI).
- 4 - O senhor (a) não será exposto a nenhum risco adicional em qualquer grupo. Também não existe desconforto além da coleta de sangue por punção, já que está presente independente da participação do estudo, pois todos os pacientes admitidos na UTI necessitam de coleta de exames pelo menos uma vez ao dia.
- 5 - Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Cristiane Maciel Zambolim que pode ser encontrada no endereço avenida Dr Arnaldo, n 251 – UTI- décimo ou nono andar, tel (11) 38933267.
- 6 - É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.
- 7 - As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
- 8 - O participante possui o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas conhecidos pelos pesquisadores.
- 9 - Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 10 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.
Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo “Vasopressina versus noradrenalina no manejo do choque em pacientes com câncer: estudo duplo cego, controlado e randomizado.”
Eu discuti com a Dra. Cristiane Maciel Zambolim sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo,

sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/ representante legal

Data:

Assinatura da testemunha

Data:

Somente para o pesquisador:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data:

Responsável pelo estudo:

Data:

Anexo D - Registro ClinicalTrials.gov

The screenshot displays the ClinicalTrials.gov website interface. The browser address bar shows the URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01718613?term=NCT01718613&rank=1>. The page title is "ClinicalTrials.gov" and the subtitle is "A service of the U.S. National Institutes of Health". A search bar is located at the top right with the example text "Example: 'Heart attack' AND 'Los Angeles'" and a "Search" button. Below the search bar, there are links for "Advanced Search", "Help", "Studies by Topic", and "Glossary". A yellow banner across the page reads "Now Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting". A navigation menu includes "Find Studies", "About Clinical Studies", "Submit Studies", "Resources", and "About This Site". The breadcrumb trail is "Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail". The main heading of the study is "Vasopressin Versus Norepinephrine for the Management of Septic Shock in Cancer Patients (VANCS II)". A red notice states "This study is ongoing, but not recruiting participants." The sponsor is "Instituto do Cancer do Estado de São Paulo". The information provided by the responsible party is "Cristiane Maciel Zambolim, Instituto do Cancer do Estado de São Paulo". The ClinicalTrials.gov identifier is "NCT01718613". Other details include "First received: October 29, 2012", "Last updated: May 18, 2015", and "Last verified: May 2015". There is a "History of Changes" link. At the bottom, there are buttons for "Full Text View", "Tabular View", "No Study Results Posted", "Disclaimer", and "How to Read a Study Record". The "Purpose" section begins with "Although arginine vasopressin has been used as an additional drug in refractory shock in worldwide clinical practice, there are no prospective studies using it as a first choice therapy in patients with cancer and septic shock. The aim of this study is assess if the use of arginine vasopressin would be more effective on treatment of septic shock in cancer patients than norepinephrine, decreasing the composite end point of mortality and organ failure in 28 days." The Windows taskbar at the bottom shows the date and time as "21:00 30/10/2016".

Anexo E - Ficha de coleta de dados

Etiqueta VaNCS II

DADOS DEMOGRÁFICOS

1. Número do paciente: _____
2. Nome do paciente _____
3. RGHC: _____
4. Data de nascimento: ____/____/____
5. Sexo: Masculino Feminino
6. Raça: Branco Negro Oriental
7. Peso (kg): _____
8. Altura (cm): _____
9. Data da randomização: _____ / ____ / ____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. Neoplasia primária:
 - Pulmão SNC Pele Cabeça e Pescoço Esôfago Estômago Pâncreas
 - Fígado e vias biliares Intestino Delgado Retroperitônio Colon-sigmoide
 - Urológico Mama Reto/canal anal Ginecológico Tireoide
 - Outros: _____
2. Karnofsky: _____
3. ECOG: _____
4. Quimioterapia nas últimas 4 semanas: Sim Não
5. Radioterapia das últimas 4 semanas: Sim Não
6. FEVE: ____ %
7. IC: Sim Não
 - a. NYHA: I II III IV
8. IAM prévio: Sim Não
9. Escore de Comorbidade de Charlson: _____
10. Hipertensão arterial: Sim Não
11. Doença vascular periférica: Sim Não
12. DPOC: Sim Não
13. Dislipidemia: Sim Não

14. Tabagista atual: Sim Não
15. Tabagista prévio (> 6 meses): Sim Não
16. Creatinina > 1.5mg/dL Sim Não
17. História de FA: Sim Não
18. Diabetes: Sim Não
19. Doença hepática: Sim Não
20. Hipotireoidismo: Sim Não
21. AVC prévio: Sim Não

DADOS CLINICOS DA ADMISSÃO NA UTI

22. Data da admissão: ____ / ____ / ____

23. Hora admissão: _____

24. Foco da Sepse:

- a. Pulmonar
- b. Corrente sangüínea
- c. Urinário/Renal
- d. Abdominal
- e. Sítio Tumoral
- f. Neurológico
- g. Indeterminado
- h. Outros: _____

25. Disfunção orgânica na admissão:

- a. Cardiovascular
- b. Respiratória
- c. Renal
- d. Metabólica
- e. Hepática
- f. Neurológica
- g. TGI
- h. Hematológica
- i. Outras: _____

SOFA ADMISSÃO

DESFECHOS - EVOLUÇÃO NA UTI

26. Óbito: Sim Não
a. Data: ____/____/____
27. Novas disfunções orgânicas na evolução: Sim Não
a. Cardiovascular
b. Respiratória
c. Renal
d. Metabólica
e. Hepática
f. Neurológica
g. TGI
h. Hematológica
i. Outras: _____
28. Tempo de internação na UTI:
a. Data da alta da UTI: ____/____/____
b. Horário da alta da UTI: ____/____/____
29. Reinternação na UTI Sim Não
a. Data da reinternação na UTI: ____/____/____
b. Horário de reinternação na UTI: ____/____/____
30. Motivo: Sepsis/Choque séptico (1) ICO aguda (2)
 Choque cardiogênico/Arritmia (3) Outros (4) _____
31. Data da alta hospitalar: ____/____/____
32. Morte: Sim Não

9 REFERÊNCIAS

1. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8(5):R291-8.
2. Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, Salluh JI, Soares M. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care*. 2012;27(3):301-307.
3. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432-40.
4. Staudinger T, Pène F. Current insights into severe sepsis in cancer patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(4):335-8.
5. Taccone FS1, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care*. 2009;13(1):R15.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group.. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.

7. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med*. 2011;39(3):450-5.
8. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troché G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E; CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007 25;370(9588):676-84.
9. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34(12):2226-34.
10. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Palizas F, Jr., Murias G, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care*. 2009;13(3):R92.
11. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725-30.
12. Holmes CI, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*. 2001;120(3):989-1002.

13. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002;96:576-582
14. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN. Low dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma*. 1999;47:699-703.
15. Russel JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358:877-887.
16. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Ashby D, Brett SJ. Protocol for a randomised controlled trial of Vasopressin versus Noradrenaline as Initial therapy in Septic sHock (VANISH). *BMJ Open*. 2014 3;4(7):e005866.
17. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, Melo RR, Sundin MR, Grande SM, Gaiotto FA, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Franco RA, Nakamura RE, Lisboa LA, de Almeida JP, Gerent AM, Souza DH, Gaiane MA, Fukushima JT, Park CL, Zambolim C, Rocha Ferreira GS, Strabelli TM, Fernandes FL, Camara L, Zeferino S, Santos VG, Piccioni MA, Jatene FB, Costa Auler JO Jr, Filho RK. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85-93.

18. Zuber B, Tran TC, Aegerter P, Charpentier J, Guidet B, Mira JP, Pène F; CUB-Réa Network. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med*. 2012; 40(1):55-62.
19. Willinas; Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004; 8(5):R291-8.
20. Karvunidis T, Chvojka J, Lysak D, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, Novak I, Matejovic M. Septic shock and chemotherapy-induced cytopenia: effects on microcirculation. *Intensive Care Med*. 2012;38(8):1336-44.
21. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, Dal Pizzol F, Mello PV, Bozza FA, Silva UV, Torelly AP, Knibel MF, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Castro A, Ferreira BS, Réa-Neto A, Olmedo PB, Salluh JI; Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2010; 38(1):9-15.
22. Thirumala R, Ramaswamy M, Chawala S. Diagnosis and management of Infectious complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2010; 26(1):59-91.

23. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, Coignard B, Dromer F, Bretagne S; French Mycosis Study Group. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1882-9.
24. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, Rodrigues SD, Li S, Hansen JA, Zhao LP, Aderem A, Boeckh M. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1766-77.
25. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006;32(11):1782-9.
26. Barzegar E, Ahmadi A, Mousavi S, Nouri M, Mojtahedzadeh M. The Therapeutic role of vasopressin on improving lactate clearance during and after vasogenic shock: microcirculation, is it the black box? *Acta Med Iran.* 2016;54(1):15-23.
27. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care.* 2012;16(4):R154.
28. Zhou FH, Song Q. Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil Med Res.* 2014;1:6.

29. Belletti A, Musu M, Silvetti S, Saleh O, Pasin L, Monaco F, Hajjar LA, Fominskiy E, Finco G, Zangrillo A, Landoni G. Non-Adrenergic Vasopressors in Patients with or at Risk for Vasodilatory Shock. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142605.
30. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Côté EP. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(18):1889-900.
31. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 1997;25(8):1279-82.
32. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Jr., Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95(5):1122-5.
33. Malay MB, Ashton RC, Jr., Landry DW, Townsend RN. Low- dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma*. 1999;47(4): 699-703.
34. Gold JA, Cullinane S, Chen J, Oz MC, Oliver JA, Landry DW. Vasopressin as an alternative to norepinephrine in the treatment of milrinone-induced hypotension. *Crit Care Med*. 2000; 28(1):249-52.

35. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA 3rd. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29 (3): 487-93.
36. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, Friesenecker B, Hasibeder WR. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003;107(18):2313-9.
37. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin J, Doré C, Parulekar W, Summerskill W, Groves T, Schulz K, Sox H, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158:200-7.
38. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin J, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleža-Jerić K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
39. Teboul JL, Monnet X. Detecting volume responsiveness and unresponsiveness in intensive care unit patients: two different problems, only one solution. *Crit Care*. 2009;13(4):175.
40. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007, 11(2):R31.

41. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. 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;26(11):1793-800.
42. I Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106 (4Supl.2):1-22.
43. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográfico. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106 (4 supl.2):1-23.
44. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8.
45. Staudinger T1, Stoiser B, Müllner M, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Burgmann H, Wilfing A, Kofler J, Thalhammer F, Frass M. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(5):1322-8.
46. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care*. 2003;7(6):427-34.

47. Barberis C, Mouillac B, Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J Endocrinol.* 1998;156(2):223-9.
48. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol.* 1979; 236(4):321-32.

APÊNDICES

Apêndice A - Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)

Escore de SOFA					
	0	1	2	3	4
Respiração PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤ 200 Com suporte respiratório	≤100 Com suporte respiratório
Coagulação Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤ 50	≤ 20
Fígado Bilirrubinas (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular Hipotensão	Sem hipotensão	<70 mm Hg	Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina >5 ou epi ≤0,1 ou norepi ≤0,1	Dopamina >15 ou epi >0,1 ou norepi >0,1
SNC Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) Débito urinário	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0

SNC, Sistema Nervoso Central; epi, epinefrina; norepi, norepinefrina

Apêndice B - Critérios para definição de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Definição de Berlim de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo	
Tempo de instalação	Instalação em até uma (01) semana de um insulto clínico conhecido ou novo ou piora dos sintomas respiratórios.
Exame de imagem (TC ou radiografia de tórax)	Opacidades bilaterais – não totalmente explicados por efusões, colapsos lobares/pulmonares ou nódulos.
Origem do edema	Insuficiência respiratória não completamente explicada por falência cardíaca ou sobrecarga de volume. Necessidade de avaliação objetiva para exclusão de edema hidrostático (por exemplo, ecocardiograma), se não houver fator de risco
Oxigenação	
Leve	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mHg}$ com PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Moderada	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

TC, tomografia computadorizada; CPAP, continuous positive airway pressure; FiO_2 , fração inspirada de oxigênio; PaO_2 , pressão parcial arterial de oxigênio; PEEP, positive end-expiratory pressure.