

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

Incidência de hipotensão na fase de desmame das drogas vasopressoras

CÁSSIO MALLMANN

Porto Alegre

2024

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

Incidência de hipotensão na fase de desmame das drogas vasopressoras

CÁSSIO MALLMANN

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para o Título de Mestre.  
Orientador: Rafael Barberena Moraes

Porto Alegre

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

Mallmann, Cássio  
Incidência de hipotensão na fase de desmame das  
drogas vasopressoras / Cássio Mallmann. -- 2024.  
40 f.  
Orientador: Rafael Barberena Moraes.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2024.

1. choque. 2. hipotensão. 3. vasoconstritores. I.  
Moraes, Rafael Barberena, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha esposa, Thizá Maria Bianchi Galiotto, pelo incentivo e apoio.

Ao meu orientador, Rafael Barberena Moraes, pela oportunidade. Agradeço pelo auxílio e pelo conhecimento transmitido.

## RESUMO

**Fundamentação:** A condução do desmame dos vasopressores na fase de derressuscitação do choque séptico carece de orientações. Estudos observacionais sugerem maior incidência de hipotensão quando se inicia a redução pela vasopressina. Por outro lado, o primeiro ensaio clínico versando sobre este assunto identificou maior incidência de hipotensão quando se inicia a retirada pela noradrenalina. Da mesma forma, a repercussão clínica da hipotensão nesta fase ainda não está clara.

**Objetivo:** Avaliar a incidência de hipotensão na fase de desmame dos vasopressores: noradrenalina e vasopressina.

**Métodos:** Foi realizado ensaio clínico randomizado, unicêntrico e aberto, entre maio e dezembro de 2022. O desfecho primário foi incidência de hipotensão nas primeiras 24 horas após redução dos vasopressores: noradrenalina ou vasopressina. Aferiu-se também a repercussão clínica desta hipotensão através de mortalidade, tempo de internação, tempo em uso de vasopressor, incidência de arritmias e prevalência de hemodiálise.

**Resultados:** De um total de 91 pacientes, 78 foram incluídos na análise: 39 no grupo noradrenalina e 39 no grupo vasopressina. A incidência de hipotensão foi maior no grupo que iniciou o desmame pela noradrenalina (noradrenalina: 43,6%, vasopressina: 25,6%), embora sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0.153$ , risco relativo = 1,7, intervalo de confiança 95%: 0,9 – 3,2). Nesta amostra, a retirada da vasopressina se deu de modo titulado na maioria dos casos. Não houve diferença entre os grupos quanto aos desfechos clínicos avaliados.

**Conclusão:** Embora observada maior incidência de hipotensão no grupo noradrenalina, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Em nossa amostra, a retirada da vasopressina se deu de modo titulado. São necessários estudos maiores para se definir a melhor forma de realizar o desmame dos vasopressores.

**Palavras-chave:** choque; hipotensão; vasoconstritores

## ABSTRACT

**Rationale:** Weaning vasopressors during the resuscitation phase of septic shock requires guidance. Observational studies suggest a higher incidence of hypotension when vasopressin reduction begins. On the other hand, the first clinical trial on this subject identified a higher incidence of hypotension when norepinephrine withdrawal begins. Likewise, the clinical repercussions of hypotension at this stage are still unclear.

**Objective:** To evaluate the incidence of hypotension during the weaning phase of vasopressors: norepinephrine and vasopressin.

**Methods:** A randomized, single-center, open-label clinical trial was carried out between May and December 2022. The primary outcome was the incidence of hypotension in the first 24 hours after reducing vasopressors: noradrenaline or vasopressin. The clinical repercussion of this hypotension was also measured through mortality, length of stay, time on vasopressor, incidence of arrhythmias and prevalence of hemodialysis.

**Results:** Of a total of 91 patients, 78 were included in the analysis: 39 in the noradrenaline group and 39 in the vasopressin group. The incidence of hypotension was higher in the group that started weaning on noradrenaline (noradrenaline: 43.6%, vasopressin: 25.6%), although without a statistically significant difference ( $p = 0.153$ , relative risk = 1.7, confidence interval 95%: 0.9 – 3.2). In this sample, vasopressin withdrawal occurred in a titrated manner in most cases. There was no difference between the groups regarding the clinical outcomes assessed.

**Conclusion:** Although a higher incidence of hypotension was observed in the noradrenaline group, this difference was not statistically significant. In our sample, vasopressin was withdrawn in a titrated manner. Larger studies are needed to define the best way to wean vasopressors.

**Keywords:** shock; hypotension; vasoconstrictors

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Características da população	28
Tabela 2 – Desfecho primário	29
Tabela 3 – Análise subgrupo vasopressina	29
Tabela 4 – Desfechos secundários	30

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Fluxograma de pacientes

29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
ClinicalTrials.gov	Site e banco de dados de estudos de pesquisa clínica
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DOVSS	Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial
ECR	Ensaio clínico randomizado
GHC	Grupo Hospitalar Conceição
HNSC	Hospital Nossa Senhora da Conceição
ILAS	Instituto Latino-Americano de Sepse
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	relação pressão parcial de oxigênio arterial / fração inspirada de oxigênio
SEPSIS-3	The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock
SOFA score	Sequential Organ Failure Assessment score
SPREAD study	Sepsis PREvalence Assessment Database study
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences software
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VASST study	Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock study

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	10
<b>2</b>	<b>BASE TEÓRICA</b>	11
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	13
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b>	14
4.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	14
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	14
	<b>REFERÊNCIAS</b>	15
<b>5</b>	<b>ARTIGO</b>	18
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	31
	<b>APÊNDICE A</b> – Folder estudo	32
	<b>APÊNDICE B</b> – Desenho estudo	33
	<b>APÊNDICE C</b> – Instrumento de pesquisa	34
	<b>ANEXO A</b> – Aprovação Comissão de Consultoria Científica GHC	36
	<b>ANEXO B</b> – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa GHC	37

## 1 INTRODUÇÃO

Entende-se por choque um estado de hipoperfusão, levando ao desequilíbrio entre a oferta de oxigênio e o seu consumo<sup>1</sup>. O uso de drogas vasoativas tem por finalidade restaurar a homeostase circulatória, não necessariamente isento de paraefeitos negativos.

Sepse ainda é a principal causa de choque. Trata-se de um choque de perfil vasoplégico, em que noradrenalina é a droga de escolha, já com substancial grau de evidência. A vasopressina surge como segunda escolha, conforme sugerido pela Surviving Sepsis Campaign (SSC)<sup>2</sup>. Aqui o substrato teórico já não é tão robusto. Embora o estudo Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock (VASST) sugira benefício em introduzir vasopressina numa fase precoce do choque, este pressuposto não se reproduziu em outros estudos<sup>3,4</sup>. Surgem então outras teorias para respaldar o potencial benefício da vasopressina, seja a deficiência relativa de hormônio antidiurético (ADH), sejam as possíveis vantagens do processo de *decatcolaminização*<sup>5,6,7,8,9</sup>.

Em 2013, Jean-Louis Vincent e Daniel De Backer, num artigo de revisão, descrevem as fases de tratamento do choque (Salvage, Optimization, Stabilization, De-escalation)<sup>10</sup>. Naquele momento, surge a discussão sobre a abordagem na fase de derressuscitação<sup>11</sup>. Ainda que existam diretrizes sobre o processo de introdução de drogas vasoativas em choque séptico, a melhor forma de retirada ainda não está definida. Os poucos estudos observacionais existentes sugerem que interromper primeiramente a vasopressina traz consigo risco maior de hipotensão precoce, ao passo que o único ensaio clínico randomizado no assunto sugere o oposto. Ainda que a hipotensão precoce tenha significado quando se analisam vasopressores comparativamente, permanece em aberto a repercussão clínica deste achado.

Assim sendo, na fase de estabilização do choque séptico, permanece a dúvida sobre qual vasopressor retirar primeiramente: noradrenalina ou vasopressina. A escassez de literatura reprisa-se no âmbito nacional. O presente estudo propõe-se a ser o primeiro estudo nacional objetivando corroborar na elucidação desta questão.

## 2 BASE TEÓRICA

Numa análise sindrômica, o perfil vasoplégico predomina entre as causas de choque. E neste subgrupo, a etiologia séptica é a mais frequente. Sepsé é a principal causa de morte entre os pacientes críticos<sup>12</sup>. Sobre a fisiopatogenia, observa-se hiporresponsividade do músculo liso vascular a noradrenalina, bem como deficiência relativa de vasopressina<sup>1</sup>. A noradrenalina é a primeira escolha no choque séptico<sup>2</sup>. No entanto, doses elevadas de catecolaminas associam-se com parafeitos, como taquiarritmias<sup>13</sup>. A vasopressina tem efeito poupador de noradrenalina<sup>3</sup>. Especula-se que haja também uma ação nefroprotetora<sup>14</sup>, ainda que não haja evidências conclusivas. Atualmente, a vasopressina é a segunda opção no choque séptico, associada a noradrenalina<sup>2</sup>.

Embora haja orientações sobre a condução dos vasopressores na fase de ressuscitação, pouco se sabe sobre a fase de estabilização. Em 2010, Seth Bauer publica estudo, observacional e retrospectivo, incluindo 50 pacientes, avaliando a incidência de hipotensão na fase de desmame dos vasopressores<sup>15</sup>. Observa maior incidência de hipotensão entre aqueles que iniciaram a retirada pela vasopressina (55,6% no grupo vasopressina e 15,6% no grupo noradrenalina,  $p = 0.008$ ). Mas não encontra diferença em outros desfechos, como tempo de internação ou mortalidade. Já em 2017, Drayton A. Hammond publica outro estudo observacional e retrospectivo, agora com n maior: 154 pacientes<sup>16</sup>. Confirma a maior incidência de hipotensão no grupo vasopressina (67,8% versus 10,9%,  $p < 0.001$ ), mas também não observa diferença em outros desfechos. No mesmo ano, Brittany D. Bissell, ao analisar uma coorte retrospectiva de 152 pacientes, confirma os achados prévios<sup>17</sup>. Mas, ao estratificar os pacientes quanto ao momento de início do desmame (0-48 horas, >48 horas), observa que a maior incidência de hipotensão no grupo vasopressina só ocorre nas primeiras 48 horas, não havendo diferença entre os vasopressores entre aqueles que iniciaram o desmame após 48 horas. É possível especular que tal mudança de resposta tempo dependente tenha relação com a deficiência relativa de vasopressina, que também apresenta uma variação temporal. Outro dado que merece ser destacado é a forma como se deu a retirada da vasopressina neste grupo: na maioria dos casos, procedeu-se a retirada abrupta, sem titulação. Já em 2018, Gretchen Sacha publica estudo observacional e retrospectivo com n mais robusto: 585 pacientes<sup>18</sup>. Diferentemente dos achados até então, não encontra diferença significativa na incidência de hipotensão entre os grupos. Mas encontra maior tempo de uso de vasopressor no grupo que iniciou o desmame pela vasopressina, diferença esta por volta de 5 horas, portanto, de significado clínico questionável. Mais uma vez, chama a atenção a forma como se deu a retirada da vasopressina: na maioria dos casos, de modo abrupto, não titulado. No mesmo ano, Nadine Musallam publica outro estudo observacional e retrospectivo, incluindo 80 pacientes<sup>19</sup>. Neste, observa incidência maior de hipotensão entre aqueles que começaram a retirada pela vasopressina (62,2% versus 28,6%,  $p = 0.004$ ). Mas ressalta que a forma de retirada da vasopressina pode ter influenciado neste desfecho. Jeon Kyeongman publica, em 2018, o primeiro ensaio clínico randomizado versando sobre este assunto: Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS), realizado na Coreia do Sul, estudo unicêntrico incluindo 78

pacientes<sup>20</sup>. Diferentemente dos estudos até então, que avaliaram a incidência de hipotensão nas primeiras 24 horas, neste avaliou-se a hipotensão na primeira hora. Um ponto importante deste estudo é a criação de um protocolo de desmame dos vasopressores, não deixando o modo de retirada à critério do médico assistente. E contrariando os achados até o momento, observa maior incidência de hipotensão entre aqueles que iniciaram o desmame pela noradrenalina (68,4% versus 22,5%,  $p < 0.001$ ). Neste estudo, dosou-se o nível sérico de copeptina (fração da molécula precursora da vasopressina). E observou-se níveis inferiores entre aqueles que apresentaram hipotensão durante a retirada da vasopressina. Este achado entra em consonância com a idéia de deficiência relativa de vasopressina no choque séptico. Em 2020, Benjamin E. Bredhold traz um novo enfoque para a questão, ao estipular como desfecho primário o tempo de internação em unidade de terapia intensiva, em mais um estudo observacional e retrospectivo, incluindo 86 pacientes<sup>21</sup>. Mas não encontra diferença significativa entre os grupos no seu objetivo principal, tampouco encontrou diferença na incidência de hipotensão. Por fim, em 2021, Xuan Song publica estudo incluindo a maior coorte disponível até então, numa análise retrospectiva analisando 2035 pacientes<sup>22</sup>. Numa análise global, observa não apenas maior incidência de hipotensão entre aqueles que iniciaram o desmame pela vasopressina, mas também aumento de mortalidade. Já numa análise estratificada pela etiologia do choque, no grupo choque séptico, incluindo aí 961 pacientes, embora observe maior incidência de hipotensão no grupo vasopressina, não confirmou aumento de mortalidade, mas identificou aumento no tempo de internação. Ao revisar o perfil de pacientes incluídos, alguns dados chamam a atenção. Por exemplo, a dose máxima de noradrenalina, oscilando entre 0,24 mcg / kg / min e 0,28 mcg / kg / min: ainda que não se trate de dose baixa, certamente destoa do encontrado entre a maioria dos pacientes em uso de vasopressina. Durante a discussão, a autora chama a atenção para a forma como se deu a retirada da vasopressina, predominando a retirada abrupta, não titulada, o que certamente influenciou os resultados expostos.

### 3 JUSTIFICATIVA

Sepse é a principal etiologia de choque entre os pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. O estudo SPREAD (Sepsis Prevalence Assessment Database), uma coorte de prevalência de sepse conduzida pelo Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS) em 2014, em 227 UTIs brasileiras, demonstrou uma prevalência de sepse de 29% e taxas de mortalidade de 41,4% para sepse e 58,6% para choque séptico<sup>23</sup>. Assim sendo, trata-se da principal indicação de uso de vasopressores.

Ainda que existam evidências norteadas a introdução dos vasopressores, na fase de derressuscitação há uma lacuna. Os estudos observacionais disponíveis sugerem um risco maior de hipotensão ao se iniciar o desmame pela vasopressina. No entanto, o único ensaio clínico disponível até este momento, versando sobre esta questão, evidencia maior incidência de hipotensão ao se iniciar a retirada pela noradrenalina. Outra questão em aberto é o real significado clínico desta hipotensão.

Portanto, busca-se através do estudo atual definir a melhor forma de conduzir o desmame dos vasopressores na fase de estabilização do choque séptico.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a incidência de hipotensão nas primeiras 24 horas após a redução de uma das drogas vasoativas: noradrenalina ou vasopressina. Define-se como hipotensão a queda da pressão arterial média abaixo de 65 mmHg, desencadeando uma ou mais das seguintes medidas: a) administração de alíquota de cristalóide ou colóide, b) aumento de dose da droga vasoativa remanescente ou c) reinstituição da droga vasoativa em redução.

### 4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva.
- Mortalidade em 28 dias.
- Quantificar o tempo em uso de drogas vasoativas, em dias, após a redução da primeira droga (noradrenalina ou vasopressina), num seguimento de até 7 dias. Entende-se por uso de drogas vasoativas o uso de qualquer droga vasopressora. Entende-se por interrupção a suspensão por, no mínimo, 24 horas.
- Quantificar a incidência de arritmias com repercussão hemodinâmica, nas primeiras 24 horas após a redução da primeira droga (noradrenalina ou vasopressina). Enquadram-se neste grupo os eventos em que a piora hemodinâmica demandou cardioversão elétrica ou química.
- Quantificar a prevalência de pacientes em hemodiálise, seja método intermitente ou contínuo, nas primeiras 72 horas após a redução da primeira droga (noradrenalina ou vasopressina). Exclui-se desta análise pacientes dialíticos crônicos.
- Método de retirada da vasopressina: abrupta ou titulada.

## REFERÊNCIAS DISSERTAÇÃO

1. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2001;345(8):588-95. DOI: 10.1056/NEJMra002709.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* [Internet]. 2021;49(11):e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
3. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(9):877-87. DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
4. Der-Nigoghossian C, Hammond DA, Ammar MA. Narrative Review of Controversies Involving Vasopressin Use in Septic Shock and Practical Considerations. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2020;54(7):706-714. DOI: 10.1177/1060028020901521.
5. Russell JA, Fjell C, Hsu JL, Lee T, Boyd J, Thair S, et al. Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013;188(3):356-64. DOI: 10.1164/rccm.201302-0355OC.
6. Gordon AC, Wang N, Walley KR, Ashby D, Russell JA. The cardiopulmonary effects of vasopressin compared with norepinephrine in septic shock. *Chest* [Internet]. 2012;142(3):593-605. DOI: 10.1378/chest.11-2604.
7. Nascente APM, Freitas FGR, Bakker J, Bafi AT, Ladeira RT, Azevedo LCP, et al. Microcirculation improvement after short-term infusion of vasopressin in septic shock is dependent on noradrenaline. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2017;72(12):750-757. DOI: 10.6061/clinics/2017(12)06.
8. Yin A, Yamada A, Stam WB, van Hasselt JGC, van der Graaf PH. Quantitative systems pharmacology analysis of drug combination and scaling to humans: the interaction between noradrenaline and vasopressin in vasoconstriction. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2018;175(16):3394-3406. DOI: 10.1111/bph.14385.
9. Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M. Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in

- Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016;194(5):550-8. DOI: 10.1164/rccm.201604-0862CP.
10. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(18):1726-34. DOI: 10.1056/NEJMra1208943.
  11. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2018;8(1):66. DOI: 10.1186/s13613-018-0402-x.
  12. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;348(2):138-50. DOI: 10.1056/NEJMra021333.
  13. Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schröder DC, Lorenz I, Dünser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2012;38(6):950-8. DOI: 10.1007/s00134-012-2531-2.
  14. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2016;316(5):509-18. DOI: 10.1001/jama.2016.10485.
  15. Bauer SR, Aloi JJ, Ahrens CL, Yeh JY, Culver DA, Reddy AJ. Discontinuation of vasopressin before norepinephrine increases the incidence of hypotension in patients recovering from septic shock: a retrospective cohort study. *J Crit Care* [Internet]. 2010;25(2):362.e7-362.e11. DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.10.005.
  16. Hammond DA, McCain K, Painter JT, Clem OA, Cullen J, Brotherton AL, et al. Discontinuation of Vasopressin Before Norepinephrine in the Recovery Phase of Septic Shock. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2019;34(10):805-810. DOI: 10.1177/0885066617714209.
  17. Bissell BD, Magee C, Moran P, Bastin MLT, Flannery AH. Hemodynamic Instability Secondary to Vasopressin Withdrawal in Septic Shock. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2019;34(9):761-765. DOI: 10.1177/0885066617716396.
  18. Sacha GL, Lam SW, Duggal A, Torbic H, Reddy AJ, Bauer SR. Hypotension Risk Based on Vasoactive Agent Discontinuation Order in

- Patients in the Recovery Phase of Septic Shock. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2018;38(3):319-326. DOI: 10.1002/phar.2082.
19. Musallam N, Altshuler D, Merchan C, Zakhary B, Aberle C, Papadopoulos J. Evaluating Vasopressor Discontinuation Strategies in Patients With Septic Shock on Concomitant Norepinephrine and Vasopressin Infusions. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2018;52(8):733-739. DOI: 10.1177/1060028018765187.
  20. Jeon K, Song JU, Chung CR, Yang JH, Suh GY. Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS). *Crit Care* [Internet]. 2018;22(1):131. DOI: 10.1186/s13054-018-2034-9.
  21. Bredhold BE, Winters SD, Callison JC Jr, Heidel RE, Allen LM, Hamilton LA. Impact of the Sequence of Norepinephrine and Vasopressin Discontinuation in Patients Recovering From Septic Shock. *Hosp Pharm* [Internet]. 2020;55(1):26-31. DOI: 10.1177/0018578718817469.
  22. Song X, Liu X, Evans KD, Frank RD, Barreto EF, Dong Y, et al. The order of vasopressor discontinuation and incidence of hypotension: a retrospective cohort analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):16680. DOI: 10.1038/s41598-021-96322-7.
  23. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(11):1180-1189. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30322-5.

## 6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

De um questionamento diário à beira do leito, durante o manejo de pacientes críticos, desenhou-se este projeto. Afinal, por qual vasopressor iniciar o desmame durante o manejo de pacientes em choque séptico? Fundamentando-se nos dados disponíveis, inclusive agrupados em meta-análise, disseminou-se no senso comum um risco maior de hipotensão atrelado a retirada primária da vasopressina. Mas, ao dissecar os dados, percebe-se que a forma de retirada da vasopressina, se abrupta ou titulada, possivelmente seja o determinante maior para a ocorrência, ou não, de hipotensão. Em nosso país, usualmente a vasopressina é reduzida gradualmente, o que diverge da rotina norte-americana, país fonte da quase totalidade dos estudos disponíveis.

Nosso estudo está em consonância com os resultados do estudo DOVSS, único ensaio clínico versando sobre este assunto publicado até este momento<sup>20</sup>. Ainda que sem atingir significância estatística, observamos maior incidência de hipotensão entre aqueles que iniciaram o desmame pela noradrenalina. O questionamento sobre o senso comum abre espaço para que se desenhem estudos com número maior de pacientes, buscando definir a melhor forma de realizar o desmame dos vasopressores.

## APÊNDICE A



### INCIDÊNCIA DE HIPOTENSÃO NA FASE DE DESMAME DAS DROGAS VASOPRESSORAS



### O QUE É?

Ensaio Clínico Randomizado



### JUSTIFICATIVA

Não há na literatura definição sobre como proceder no desmame dos vasopressores



### O QUE VAI SER AVALIADO?

Ensaio Clínico Randomizado comparando incidência de hipotensão a partir da redução de um dos vasopressores:  
noradrenalina ou vasopressina

## APÊNDICE B



## APÊNDICE C

### Instrumento de pesquisa

#### Critérios de exclusão:

- limitação terapêutica
- associação de adrenalina em paralelo a redução de noradrenalina ou vasopressina

Número do paciente no estudo: \_\_\_\_\_

Iniciais: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Gênero:  masculino  feminino

Peso atual: \_\_\_\_\_

Data de internação na UTI: \_\_\_\_\_

Data da alta da UTI: \_\_\_\_\_

Data de internação hospitalar: \_\_\_\_\_

Data da alta hospitalar: \_\_\_\_\_

Tempo de internação hospitalar (em dias, considerar até 28º dia): \_\_\_\_\_

Desfecho (considerar até 28º dia):

sobrevivente

óbito / data do óbito: \_\_\_\_\_

Data da alocação no estudo: \_\_\_\_\_

Número da alocação (envelope): \_\_\_\_\_

Foco infeccioso:

respiratório

cateter / corrente sanguínea / endocardite

abdominal

genitourinário

cutâneo

sistema nervoso central

outro

Comorbidades:

hipertensão

insuficiência cardíaca

cardiopatia isquêmica

diabetes melito

síndrome da imunodeficiência adquirida

neoplasia

doença pulmonar obstrutiva crônica

insuficiência renal

transplantado

Primeiro vasopressor reduzido:  noradrenalina  vasopressina

No momento da redução da primeira droga vasoativa (noradrenalina ou vasopressina):

- dose de noradrenalina (mcg/kg/min): \_\_\_\_\_

- dose de vasopressina (U/min): \_\_\_\_\_

- uso de hidrocortisona:  sim  não

- uso de dobutamina:  sim  não

- uso de milrinone:  sim  não

- uso de dopamina:  sim  não

- ventilação mecânica:  sim  não

- hemodiálise iniciada nesta internação em UTI:  sim  não

- dialítico crônico:  sim  não

- PAO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

- contagem plaquetária: \_\_\_\_\_

- bilirrubinas: \_\_\_\_\_

- pressão arterial média: \_\_\_\_\_

- escore de coma de glasgow: \_\_\_\_\_
- creatinina: \_\_\_\_\_
- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) no momento da redução da primeira droga vasoativa (noradrenalina ou vasopressina): \_\_\_\_\_
- disfunção ventricular esquerda prévia (fração de ejeção  $\leq$  40% em ecocardiograma realizado nos últimos 6 meses): ( ) sim ( ) não

Dos pacientes que reduziram primeiramente vasopressina:  
( ) retirada abrupta ( ) retirada gradual

Hipotensão (pressão arterial média abaixo de 65 mmHg) nas primeiras 24 horas após redução de uma das drogas vasoativas (noradrenalina ou vasopressina), desencadeando uma ou mais das seguintes medidas:  
a) administração de alíquota de cristalóide ou coloide,  
c) aumento de dose da droga vasoativa em redução ou  
b) aumento de dose da outra droga vasoativa  
( ) sim ( ) não

Tempo de internação em UTI (em dias, considerar até 28º dia): \_\_\_\_\_

Morte em 28 dias: ( ) sim ( ) não

Número de dias sob uso de droga vasoativa, após a redução da primeira droga (noradrenalina ou vasopressina), num seguimento de até 7 dias. Entende-se por uso de droga vasoativa o uso de qualquer droga vasopressora. Entende-se por interrupção a suspensão por, no mínimo, 24 horas.  
Tempo (em dias): \_\_\_\_\_

Arritmias com repercussão hemodinâmica (piora hemodinâmica levando a cardioversão elétrica ou química) nas primeiras 24 horas após a redução do primeiro vasopressor (noradrenalina ou vasopressina):  
( ) sim ( ) não

Vigência de hemodiálise (método intermitente ou contínuo; excluídos os pacientes em programa dialítico crônico) nas primeiras 72 horas após a redução do primeiro vasopressor (noradrenalina ou vasopressina):  
( ) sim ( ) não

#### SCORE SOFA

	0	1	2	3	4
Pa O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	$\geq$ 400	300 a 399	200 a 299	100 a 199	< 100
Plaquetas( $\times 10^3 \mu\text{L}$ )	$\geq$ 150	100 a 149	50 a 99	20 a 49	< 20
Bilirrubinas(mg/dL)	< 1,2	1,2 a 1,9	2 a 5,9	6 a 11,9	$\geq$ 12
Pressão	PAM $\geq$ 70mmHg	PAM < 70mmHg	Dopa <sup>1</sup> $\leq$ 5 ou uso dobutamina	Dopa <sup>1</sup> 5,1 a 15 ou nora <sup>2</sup> $\leq$ 0,1	Dopa <sup>1</sup> > 15 ou nora <sup>2</sup> > 0,1
Glasgow	15	13 ou 14	10 a 12	6 a 9	< 6
Creatinina (mg/dL) e/ou diurese (mL/dia)	Cr < 1,2	Cr 1,2 a 1,9	Cr 2 a 3,4	Cr 3,5 a 4,9 ou diurese < 500	Cr $\geq$ 5 ou diurese < 200

1- Dopa = dopamine em mcg/Kg/min; 2- Nora = noradrenalina em mcg/Kg/min

## ANEXO A



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A.  
Av. Francisco Trind. 596  
CEP 91305-200 - Porto Alegre - RS  
Fone: 3267-2000  
CNPJ: 02.787.133/0001-20

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO  
Unidade Pediátrica do Hospital Nossa  
Senhora da Conceição S.A. I

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.  
Rua Domingos Rüdiger, 20  
CEP 91045-003 - Porto Alegre - RS  
Fone: 3267-4100  
CNPJ: 02.787.129/0001-78

HOSPITAL FEMINA S.A.  
Rua Neerlandesa, 17  
CEP 91430-001 - Porto Alegre - RS  
Fone: 3214-8200  
CNPJ: 02.893.134/0001-53



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90

### PARECER DA COMISSÃO DE CONSULTORIA CIENTÍFICA DO GHC

A Comissão de Consultoria Científica do Grupo Hospitalar Conceição avaliou o seguinte projeto de pesquisa:

**Projeto:** 22037  
**CAAE:**

**Versão do Projeto:**  
**Workflow:** 2688402

**Versão do TCLE:**

**Pesquisadores:**

RAFAEL BARBERENA MORAES  
CASSIO MALLMANN

**Título:** Incidência de hipotensão na fase de desmame das drogas vasopressoras.

**Parecer:** Essa comissão científica, após análise do estudo proposto, manifesta-se com parecer FAVORÁVEL a sua realização no Grupo Hospitalar Conceição.

**Considerações finais:** Caso necessário apreciação ética pelo CEP-GHC este parecer deverá ser anexado na Plataforma Brasil.

Porto Alegre, 22 de março de 2022.

FERNANDO PIVATTO JUNIOR  
Presidente - Comissão de Consultoria Científica do GHC

## ANEXO B

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Incidência de hipotensão na fase de desmame das drogas vasopressoras

**Pesquisador:** CASSIO MALLMANN

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57213022.0.0000.5530

**Instituição Proponente:** HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.415.614

**Apresentação do Projeto:**

Resumo:

Embora haja consenso na literatura sobre o manejo hemodinâmico do choque séptico na fase de ressuscitação, permanece em aberto a melhor forma de conduzir o desmame das drogas vasopressoras na fase de estabilização. O presente estudo propõe-se a estudar a incidência de hipotensão na fase de desmame das drogas vasopressoras – noradrenalina e vasopressina, através de um ensaio clínico, randomizado, aberto.

Introdução:

Entende-se por choque um estado de hipoperfusão, levando ao desequilíbrio entre a oferta de oxigênio e o seu consumo. O uso de drogas vasoativas tem por finalidade restaurar a homeostase circulatória, não necessariamente isento de parafefeitos negativos. Sepses ainda é a principal causa de choque. Trata-se de um choque de perfil vasoplégico, em que noradrenalina é a droga de escolha, já com substancial grau de evidência. A vasopressina surge como segunda escolha, conforme sugerido pelo Surviving Sepsis Campaign. Aqui o substrato teórico já não é tão robusto. Embora o estudo Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock (VASST) sugira benefício em introduzir vasopressina numa fase precoce do choque, este pressuposto não se reproduziu em outros estudos. Surgem então outras teorias para respaldar o potencial benefício da vasopressina, seja a deficiência relativa de hormônio antidiurético (ADH), sejam as possíveis vantagens do processo de decatecolaminização. Ainda que existam diretrizes sobre o processo de

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 5.415.614

introdução de drogas vasoativas em choque séptico, a melhor forma de retirada ainda não está definida. Os poucos estudos observacionais existentes sugerem que interromper primeiramente a vasopressina traz consigo risco maior de hipotensão precoce, ao passo que o único ensaio clínico randomizado no assunto sugere o oposto. Ainda que a hipotensão precoce tenha significado quando se analisam vasopressores comparativamente, permanece em aberto a repercussão clínica deste achado. Assim sendo, na fase de estabilização do choque séptico, permanece a dúvida sobre qual vasopressor retirar primeiramente: noradrenalina ou vasopressina. A escassez de literatura reprisa-se no âmbito nacional. O presente estudo propõe-se a ser o primeiro estudo nacional objetivando corroborar na elucidação desta questão.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a incidência de hipotensão nas primeiras 24 horas após a suspensão de uma das drogas vasoativas: noradrenalina ou vasopressina. Define-se como hipotensão a queda da pressão arterial média abaixo de 65 mmHg, desencadeando uma ou mais das seguintes medidas: a) administração de alíquota de cristalóide ou colóide, b) aumento de dose da droga vasoativa remanescente ou c) reinstituição da droga vasoativa pausada.

Vide parecer substanciado CEP/GHC n.:5.397.428

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Vide parecer substanciado CEP/GHC n.:5.397.428

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de resposta a pendência apontada no parecer substanciado CEP/GHC n.:5.397.428 de 09 de maio de 2022. no projeto de estudo clínico randomizado, aberto, com dois braços: suspensão inicial de noradrenalina (grupo noradrenalina) versus suspensão inicial de vasopressina (grupo vasopressina).

A seleção dos pacientes que participarão do estudo se dará por conveniência.

A randomização dos pacientes selecionados será feita por envelopes opacos selados, em proporção de 1:1, agrupados em blocos, gerados por números aleatórios.

O estudo será realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Nossa Senhora da Conceição e pretende alocar 78 sujeitos de pesquisa.

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 5.415.614

A pendência elencada no parecer consubstanciado CEP/GHC n.:5.397.428 "O instrumento de pesquisa que encontra-se na pagina 20 do projeto de pesquisa traz uma variável "nome do paciente". Como sugestão dever-se-ia adotar um identificador do estudo para esse campo." foi atendida e prontamente corrigida conforme a sugestão do CEP / GHC apontada.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Pendência atendida.

Sem óbices éticos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa. O pesquisador assume o compromisso de seguir, a Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, e, as normativas éticas complementares vigentes.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1906232.pdf	10/05/2022 00:41:31		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_AO_CEP.pdf	10/05/2022 00:39:01	CASSIO MALLMANN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_CORRIGIDA.pdf	10/05/2022 00:38:11	CASSIO MALLMANN	Aceito
Outros	PARECER_DA_COMISSAO_DE_CONSULTORIA_CIENTIFICA_DO_GHC.pdf	25/03/2022 09:53:03	CASSIO MALLMANN	Aceito
Outros	CURRICULO_RAFAEL_BARBERENA_MORAES.pdf	21/03/2022 08:59:46	CASSIO MALLMANN	Aceito
Outros	CURRICULO_CASSIO_MALLMANN.pdf	21/03/2022 08:58:32	CASSIO MALLMANN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	21/03/2022 08:56:02	CASSIO MALLMANN	Aceito

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 5.415.614

Declaração do Patrocinador	DECLARACAO_DE_COMPROMISSO.pdf	21/03/2022 08:55:03	CASSIO MALLMANN	Aceito
Declaração do Patrocinador	DECLARACAO_DE_INFRAESTRUTURA.pdf	21/03/2022 08:51:06	CASSIO MALLMANN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO.pdf	21/03/2022 08:43:04	CASSIO MALLMANN	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	21/03/2022 08:41:22	CASSIO MALLMANN	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	21/03/2022 08:40:53	CASSIO MALLMANN	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	21/03/2022 08:38:39	CASSIO MALLMANN	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 18 de Maio de 2022

---

**Assinado por:**  
**Daniela Montano Wilhelms**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br