

TAIS FELIX SZELES

**Vasopressina no choque vasoplégico em pacientes cirúrgicos:
revisão sistemática e meta-análise**

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

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e
Medicina Perioperatória

Área de concentração: Cirurgia Translacional

Orientador: Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon

São Paulo

2023

TAIS FELIX SZELES

**Vasopressina no choque vasoplégico em pacientes cirúrgicos:
revisão sistemática e meta-análise**

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

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e
Medicina Perioperatória

Área de concentração: Cirurgia Translacional

Orientador: Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Szeles, Tais Felix

Vasopressina no choque vasoplégico em pacientes cirúrgicos : revisão sistemática e meta-análise / Tais Felix Szeles. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória. Área de Concentração: Cirurgia Translacional.

Orientador: Everson Luiz de Almeida Artifon.

Descritores: 1.Fibrilação atrial 2.Norepinefrina 3.Mortalidade 4.Tempo de internação 5.Vasoplegia 6.Vasopressina

USP/FM/DBD-159/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

“Se quiser triunfar na vida, faça da perseverança a sua melhor amiga; da experiência, o seu conselheiro; da prudência, o seu irmão mais velho; e da esperança, o seu anjo da guarda”

Joseph Addison

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon por ter me aceitado como orientanda no meio dessa difícil e longa trajetória, sem o qual eu não teria conseguido finalizar a minha tese. Obrigada pelo apoio, sugestões e por não me deixar desistir.

Ao Dr. José Arnaldo Shiomi da Cruz, que me ajudou imensamente supervisionando minhas pesquisas e na realização das análises estatísticas.

Aos Dr. Juliano Pinheiro de Almeida e Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar por terem me apoiado e incentivado a iniciar o doutorado, e me inserindo em sua linha de pesquisa.

Agradeço à Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona, coordenadora e orientadora do programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória da FMUSP por todo empenho no excelente Programa de Pós-Graduação e pela ajuda e compreensão nos momentos mais difíceis desse doutorado.

O meu imenso agradecimento a todos os professores e funcionários do programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória da FMUSP (ACCEPT) pelo profissionalismo e dedicação a todos os alunos.

Agradeço à Profa. Dra. Sabrina Thalita dos Reis Faria pela ajuda na revisão dessa tese.

Quero agradecer de coração à minha família, em especial ao meu marido Admar Concon Filho e minhas filhas Luana, Nicole e Milena, que sempre me apoiaram e estiveram ao meu lado por toda essa longa trajetória, sendo meus pilares e minha fonte de inspiração para não desistir.

RESUMO

Szeles TF Vasopressina no choque vasoplégico em pacientes cirúrgicos: revisão sistemática e meta-análise [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: A vasoplegia ou choque vasoplégico, é uma síndrome com característica principal a redução da pressão arterial na presença de um débito cardíaco normal ou elevado, essa síndrome pode ocorrer em muitos cenários clínicos, dentre eles no momento pós cirúrgico. Para o tratamento é recomendado o uso de vasopressores como sendo o mais utilizado a norepinefrina, entretanto, novas drogas vêm sendo avaliadas e resultados conflitantes são existentes na literatura. **OBJETIVOS:** Realizar uma revisão sistemática seguida de uma meta-análise para comparar a eficácia e a segurança do uso da vasopressina no tratamento da síndrome vasoplégica desenvolvida no pós-operatório. Além de relacionar o uso da vasopressina no tratamento da vasoplegia com o aumento da mortalidade, fibrilação atrial e tempo de internação hospitalar. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com metanálise, redigida seguindo as recomendações do relatório PRISMA. Para a seleção dos artigos científicos incluídos no estudo foi utilizado as bases de dados SCOPUS, PubMed, Science Direct. As buscas foram realizadas em dezembro de 2022, utilizando os termos “vasopressina”, “norepinefrina”, “choque vasoplégico”, “pós operatório” e “cirurgia”. Todas as buscas foram conduzidas por dois avaliadores independentes. A meta-análise foi realizada utilizando os softwares Review Manager (RevMan) 5.4, Minitab e OriginPro 9, para o cálculo dos desfechos clínicos comparamos os resultados dos estudos incluídos utilizando a diferença de risco absoluto, adotando um intervalo de confiança (IC) de 95%, para a análise de imprecisão e heterogeneidade foram adotados códigos de baixa associação = < 25% média associação 25% < x < 50% e elevada associação = > 50%. O desfecho associado ao estudo foi eficiência no tratamento do choque vasoplégico e redução do risco de morte. Esse trabalho foi registrado na plataforma PROSPERO sob número CRD 42020208622. **RESULTADOS:** Foram recuperados 2.090 artigos, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados dez estudos para compor a presente revisão, foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. Não encontramos diferença significativa quando avaliamos o desfecho mortalidade comparando vasopressina versus norepinefrina (OR: 1,60; IC: 0,47-5,50), nem quando comparamos os estudos que comparam vasopressina versus placebo. Quando analisamos o tempo de permanência hospitalar comparado ao uso de vasopressina e norepinefrina, identificamos um tempo de internação menor nos casos que utilizaram a vasopressina, entretanto a metanálise não demonstrou significância estatística. **CONCLUSÃO:** Em nossa metanálise não encontramos diferenças significativas quando comparamos os estudos que analisaram o uso da vasopressina no choque vasoplégico, considerando os desfechos inseridos em nosso estudo, entretanto vale ressaltar que a maioria dos estudos demonstrou que o uso da vasopressina foi seguro e que pode sim ser considerado no manejo do choque vasoplégico pós-cirúrgico.

Palavras-chaves: Fibrilação atrial. Norepinefrina. Mortalidade. Tempo de internação. Vasoplegia. Vasopressina.

ABSTRACT

Szeles TF. Vasopressin in vasoplegic shock in surgical patients: systematic review and meta-analysis [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

INTRODUCTION: Vasoplegia, or vasoplegic shock, is a syndrome whose main characteristic is reducing blood pressure in the presence of a normal or high cardiac output. For the treatment, it is recommended to use vasopressors as the most used is norepinephrine; however, new drugs have been evaluated and conflicting results exist in the literature. **OBJECTIVES:** To perform a systematic review followed by a meta-analysis to compare the efficacy and safety of vasopressin use in treating postoperative vasoplegic syndrome. In addition to relate the use of vasopressin in the treatment of vasoplegia with increased mortality, atrial fibrillation, and length of hospital stay. **METHODOLOGY:** This is a systematic review of literature with meta-analysis, written according to the recommendations of the PRISMA report. The SCOPUS, PubMed, Science Direct databases were used to select the scientific articles included in the study. Searches were conducted in December 2022 using the terms "vasopressin", "norepinephrine", "vasoplegic shock", "postoperative" and "surgery". All searches were conducted by two independent reviewers. Meta-analysis was performed using Review Manager (RevMan) 5.4, Minitab and OriginPro 9 software, for the calculation of clinical outcomes we compared the results of the included studies using the absolute risk difference, adopting a 95% confidence interval (CI), for the analysis of imprecision and heterogeneity we adopted codes of low association = < 25% medium association 25% < x < 50% and high association = > 50%. The endpoint associated with the study was efficiency in the treatment of vasoplegic shock and reduced risk of death. This work was registered on the PROSPERO platform under CRD number 42020208622. **RESULTS:** 2,090 articles were retrieved, after applying the inclusion and exclusion criteria, ten studies were selected to compose the present review, observational studies and randomized clinical trials were included. We found no significant difference when assessing the outcome mortality comparing vasopressin versus norepinephrine (OR: 1.60; CI: 0.47-5.50), nor when comparing studies comparing vasopressin versus placebo. When we analyzed the length of hospital stay compared to the use of vasopressin and norepinephrine, we identified a shorter length of hospital stay in cases that used vasopressin; however, the meta-analysis did not demonstrate statistical significance. **CONCLUSION:** In our meta-analysis we did not find significant differences when comparing the studies that analyzed the use of vasopressin in vasoplegic shock, considering the outcomes included in our study, however it is worth noting that most studies showed that the use of vasopressin was safe and can indeed be considered in the management of postoperative vasoplegic shock.

Keywords: Atrial fibrillation. Norepinephrine. Mortality. Length of stay. Vasoplegia. Vasopressin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Exemplo da estrutura de pesquisa no PubMed, a mesma estratégia de busca foi utilizada nas demais bases de dados	25
Figura 2. Diagrama PRISMA com os resultados encontrados na pesquisa.	28
Figura 3. Taxa de mortalidade como desfecho comparando pacientes que receberam vasopressina e norepinefrina	32
Figura 4. Análise da vasopressina versus placebo incluindo a mortalidade.....	32
Figura 5. Comparação do tempo de internação em relação ao uso de noradrenalina ou vasopressina.....	33
Figura 6. Vasopressina versus placebo em relação ao tempo de internação.....	33
Figura 7. Comparação do uso da vasopressina versus placebo, em pacientes que tiveram a síndrome de vasoplegia pós operatória.....	34
Figura 8. Vasopressina versus placebo com relação a fibrilação atrial.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Quadro do PICOS (Patients; Intervenção; Control; Outcomes and Study Design). 22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC	Débito Cardíaco
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
SV	Síndrome Vasoplégica
CV	Choque Vasoplégico
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
ACCP	American College of Chest Physicians
SCCM	Society of Critical Care Medicine
CEC	Circulação Extracorpórea
iECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
TNF	Fator de Necrose Tumoral α
IL	Interleucina
α1AR	Adrenoceptores α 1
V1R	Receptores de Vasopressina 1
AT-R1	Receptores de Angiotensina tipo 1
PLC	Fosfolipase C
IP3	Inositol 1,4,5 trisfosfato
DAG	Diacilglicerol
PiP2	Fosfatidil inositol 4,5 bifosfato
PKC	Proteína Quinase C
ROCC	Canais de Cálcio
V1	Vasopressina
NF-κB	Fator Nuclear κ B
iNOS	Óxido Nítrico Sintase
ADH	Hormônio Antidiurético

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1	<i>INTRODUÇÃO</i>	11
1.1	Epidemiologia e apresentação do problema.....	12
1.2	Fisiopatologia do Choque Vasoplégico.....	13
1.3	Principais Tratamentos.....	15
2	<i>Objetivos</i>	19
2.1	Objetivo primário	20
2.2	Objetivo secundário	20
3	<i>Método</i>	21
3.1	Tipo de estudo e registro de protocolo	22
3.2	Crítérios de elegibilidade dos estudos	22
3.3	Risco de Viés	23
3.4	Fontes de dados e estratégia de pesquisa	23
3.5	Tratamento estatístico dos achados literários.....	25
4	<i>Resultados</i>	27
4.1	Seleção dos artigos	28
4.2	Síntese qualitativa	29
4.3	Síntese quantitativa.....	31
4.3.1	Avaliação da mortalidade	31
4.3.2	Avaliação do tempo de internação	32
4.3.3	Vasoplegia	33
4.3.4	Fibrilação atrial	34
5	<i>Discussão</i>	35
6	<i>Conclusão</i>	42
7	<i>Referências</i>	44

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia e apresentação do problema

O funcionamento normal dos órgãos e tecidos requer oxigênio e nutrientes adequados que é apoiado por uma perfusão suficiente dos tecidos. A circulação sanguínea é mantida por um débito cardíaco (DC) adequado, resistência vascular sistêmica (RVS) e volume de sangue. Excessivamente elevado ou baixo RVS, redução de CO, e/ou volume intravascular inadequado potencialmente comprometem a perfusão de tecidos e órgãos (1, 2, 3, 4). Embora vasoplegia e síndrome vasoplégica (SV) foram descritas pela primeira vez em 1952 (1), a mesma não ganhou muita atenção antes das últimas décadas porém atualmente, a SV tornou-se mais reconhecida como uma causa importante de hipotensão perioperatória refratária, sobretudo em cirurgia cardiovascular e transplantes (4, 5).

No cenário do choque vasoplégico (CV) ou SV a taxa de ocorrência varia de 5 a 25% no pós-operatório de pacientes sem fatores de risco conhecidos, mas naqueles com predisposição conhecida para a síndrome, a prevalência pode variar de 30 a 50% dos casos (6). Nesse sentido, a vasoplegia é um fenômeno ubíquo em todos os estados de choque avançados, incluindo choque séptico, cardiogênico, hemorrágico e anafilático. Sua fisiopatologia é complexa, envolvendo vários mecanismos nas células do músculo liso vascular, como dessensibilização do receptor acoplado à proteína G (adrenoceptores, receptores da vasopressina 1, receptores da angiotensina tipo 1), alteração das vias do segundo mensageiro, insuficiência crítica de corticosteróides relacionada à doença e aumento da produção de óxido nítrico (7, 8, 9).

A síndrome vasoplégica, caracterizada por hipotensão arterial sistêmica associada a débito cardíaco normal ou aumentado e resistência vascular sistêmica reduzida, necessidade maior de fluidos ou de vasopressores caracteriza o espectro mais severo da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). A incidência de SRIS e da síndrome vasoplégica após cirurgias (cardíacas e não cardíacas) varia amplamente na literatura, atingindo até 93% dos pacientes no período pós-operatório (10, 11).

A SRIS, definida em 1992 pelo American College of Chest Physicians (ACCP) e pela Society of Critical Care Medicine (SCCM)(12), caracteriza-se como uma resposta clínica a um insulto de origem infeccioso ou não, associada a pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia, leucocitose ou leucopenia. A SRIS pode ser desencadeada por diversas situações clínicas, incluindo isquemia, inflamação, trauma, infecção ou uma combinação desses insultos (12).

A magnitude da SRIS no período pós-operatório associa-se a uma série de fatores,

incluindo a intensidade do estresse cirúrgico (tipo de cirurgia, duração da cirurgia, volume de perda sanguínea, transfusões sanguíneas, complicações cirúrgicas) e fatores associados indivíduo (idade, comorbidades, medicações de uso crônico)(10, 11). Por exemplo, Levin et. al. avaliou pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) e descreveu uma incidência de 20,4% de vasoplegia após a retirada de CEC (13). Os fatores de risco específicos, para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, para o desenvolvimento da síndrome incluíram o uso pré-operatório de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e de beta-bloqueadores.

Além disso, a ocorrência da SRIS no pós-operatório implica em pior prognóstico desses pacientes, com mortalidade atingindo 6% dos casos quando da ocorrência isolada da SRIS, e até 35% de mortalidade quando associada a um quadro séptico (11).

A síndrome vasoplégica, espectro mais severo da SRIS, usualmente é encontrada em situações clínicas críticas, como no choque séptico e no pós-operatório de grandes cirurgias, como as cirurgias cardíacas. No entanto, qualquer intervenção cirúrgica pode evoluir para vasoplegia e suas importantes complicações, especialmente a disfunção de múltiplos órgãos e o aumento da mortalidade (6, 14, 15, 16).

Na síndrome vasoplégica, a hipotensão arterial sistêmica ocorre de maneira secundária a um estado de vasodilatação sistêmica resultante da falência do tônus vascular. Em última análise, há redução na resistência vascular sistêmica, com manutenção ou aumento do débito cardíaco. Além disso, o choque vasoplégico caracteriza-se por hipotensão secundária a vasodilatação periférica habitualmente associada a uma resposta inadequada a agentes vasopressores (17, 18, 19).

1.2 Fisiopatologia do Choque Vasoplégico

No que se refere a patogênese, o desenvolvimento da síndrome vasoplégica tem como elemento inicial a injúria endotelial, desencadeando uma cascata de eventos que culminarão com vasodilatação arterial, hiporreatividade vascular e hipotensão. Três mecanismos parecem ter papel fundamental nessa síndrome: a ativação de canais de potássio dependentes de adenosina trifosfato (Canais K_{ATP}), aumento na produção de óxido nítrico através da ativação da óxido nítrico sintase em sua forma induzível, e da deficiência do hormônio vasopressina (2, 17, 20, 21, 22). A ativação do canal K_{ATP} SUR2B na musculatura lisa vascular foi implicada na patogênese do choque vasodilatador (17). Níveis intracelulares reduzidos de ATP, acidose, e possivelmente óxido nítrico facilitam a abertura do canal K_{ATP} e induzem o fluxo de K^+ a partir

das células com a conseqüente hiperpolarização da membrana da célula muscular lisa vascular. Esta hiperpolarização fecha subseqüentemente os canais de Ca^{++} em tensão, impedindo a entrada de Ca^{++} nas células. Isto leva a um estado vasoplégico persistente que pode ser refratário à administração de norepinefrina. Vários estudos anteriores em modelos animais de choque vasodilatador demonstraram que a administração de bloqueadores de canais K_{ATP} melhora as variáveis hemodinâmicas e restabelece a resposta vasopressora (23, 24).

Resumidamente, a ativação de canais de potássio K_{ATP} gera um estado de hiperpolarização da membrana plasmática das células musculares lisas das paredes arteriais e arteriolares. Essa hiperpolarização dificulta a entrada de cálcio para o meio intracelular e a conseqüente contração muscular em resposta a agentes vasoconstritores (endógenos ou exógenos), como angiotensina II, endotelina, epinefrina e norepinefrina (17).

O aumento na síntese do óxido nítrico decorre da ativação da óxido nítrico sintase, especialmente a sua forma induzível. Seu efeito ocorre através da ativação da cadeia leve da miosina e pela ativação de canais de potássio dependentes de cálcio (canais K_{Ca}). Este último mecanismo ocorre por nitrosilação direta do canal de K_{Ca} ou por ativação de uma proteína quinase dependente de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), cuja produção é estimulada pelo óxido nítrico. De forma análoga aos canais de K_{ATP} , a ativação dos canais de K_{Ca} induz uma hiperpolarização da membrana plasmática, com conseqüente vasodilatação e hiporreatividade vascular (25).

Nesse sentido, os gatilhos inflamatórios, como o fator de necrose tumoral α (TNF), interleucina (IL)-1 e IL-6 ativam o sistema neuroimune. Essa ativação leva à produção de norepinefrina, epinefrina, cortisol, vasopressina e, indiretamente, de angiotensina II para neutralizar a vasoplegia. A hiperativação deste sistema pode ser tratada neste nível integrativo com agonistas α_2 e bloqueadores β_1 seletivos. Os receptores acoplados à proteína G estão predominantemente envolvidos na contração das células do músculo liso vascular, sendo os adrenoceptores α_1 ($\alpha_1\text{AR}$), receptores de vasopressina 1 (V1R), e receptores de angiotensina tipo 1 (AT-R1). Esses receptores ativam a fosfolipase C (PLC) com geração de inositol 1,4,5 trisfosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG) a partir de fosfatidil inositol 4,5 bifosfato (PIP2). O DAG estimula a proteína quinase C (PKC), que por sua vez ativa os canais de cálcio sensíveis à voltagem, enquanto o IP3 ativa os canais de cálcio do retículo sarcoplasmático. Os $\alpha_1\text{AR}$ aumentam o cálcio intracelular agindo nos receptores de estimulação dos canais de cálcio (ROCC). Os tratamentos disponíveis neste nível são epinefrina, norepinefrina, dopamina, fenilefrina, seopressina, vasopressina (V1) e angiotensina II. A translocação do fator nuclear

κ B (NF- κ B) para o núcleo induz a produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas aumentam a expressão induzível da óxido nítrico sintase (iNOS) e a superprodução de NO. Essa molécula ativa a produção de monofosfato de guanosina cíclico como mediador da vasodilatação. Os tratamentos disponíveis neste nível são glicocorticóides (em etapas diferentes), bloqueio β 1 e azul de metileno (9).

1.3 Principais Tratamentos

Abordagens terapêuticas para vasoplegia estão vislumbrando mudanças de um tratamento padronizado para um tratamento multimodal personalizado com a prescrição de vários vasopressores. Embora a norepinefrina seja confirmada como terapia de primeira linha para o tratamento da vasoplegia, as diretrizes mais recentes da Surviving Sepsis Campaign também consideram que o melhor manejo terapêutico da hiporresponsividade vascular aos vasopressores poderia ser uma combinação de múltiplos vasopressores, incluindo norepinefrina e prescrição precoce de vasopressina. Esta nova abordagem é aparentemente justificada pela necessidade de limitar a dessensibilização dos adrenoreceptores, bem como a hiperativação simpática, devido aos seus subseqüentes impactos deletérios na hemodinâmica e na inflamação (26).

Embora inicialmente atribuído ao choque séptico, agora é aparente que a maioria dos mecanismos que explicam ou estão associados à hiporresponsividade vascular aos vasopressores (inflamação, óxido nítrico, canais de potássio e cálcio, adrenomedulina e radicais livres) também são comuns ao choque hemorrágico, choque cardiogênico (incluindo em pacientes pós-circulação extracorpórea), choque anafilático e, mais geralmente, durante isquemia-reperusão, como parada cardíaca ou politrauma (26, 27, 28).

A vasopressina tem seus níveis reduzidos no choque vasoplégico, tendo participação importante no desenvolvimento da síndrome. No entanto, nas fases agudas do choque, o nível sérico de vasopressina se eleva em virtude da liberação dos estoques do hormônio presentes na neuro-hipófise. Havendo a manutenção da hipotensão, e o conseqüente estímulo barorreceptor, os níveis séricos de vasopressina se reduzem. Nesses níveis menores, a vasopressina mantém seu efeito antidiurético, mas apresenta-se em níveis inadequados para a manutenção do tônus vascular (29).

A norepinefrina é um vasopressor muito potente e confiável. Ela aumenta a média da pressão arterial sem qualquer aumento concomitante da frequência cardíaca. A norepinefrina tem inúmeras vantagens quando comparada a outros vasopressores, incluindo um efeito

vasopressor muito potente equivalente à epinefrina e fenilefrina e maior que a dopamina (30). Ao contrário da epinefrina, a norepinefrina não atua nos receptores β_2 adrenérgicos, portanto, os níveis de lactato não aumentam e podem ser usados para guiar a ressuscitação (31). Também, ao contrário da dopamina e da epinefrina, a norepinefrina aumenta o índice cardíaco sem aumentar a frequência cardíaca e, portanto, sem aumentar excessivamente o consumo de oxigênio do miocárdio (32). Ainda, ao contrário da fenilefrina, que atua apenas nos receptores adrenérgicos α_1 , a norepinefrina também atua nos receptores adrenérgicos β_1 cardíacos e pode, portanto, preservar o acoplamento ventricular-arterial (32).

O tratamento habitual da síndrome vasoplégica perioperatória é composto por reposição volêmica adequada e a administração de vasopressores. Essas medidas têm como objetivo restaurar a pressão arterial sistêmica, o débito cardíaco e a perfusão tecidual. No que tange a reposição volêmica, os fluidos mais utilizados são os cristaloides, preferencialmente com monitorização dinâmica da volemia (32), a fim de se evitar hipervolemia, hipovolemia ou outros efeitos adversos, como acidose e hipercloremia.

Dentre os agentes vasopressores, a norepinefrina é o fármaco mais utilizado, atuando fundamentalmente nos receptores α -adrenérgicos, aumentando a pressão arterial com pouca interferência na frequência cardíaca (33). Porém, em alguns pacientes, pode haver uma redução na oferta de oxigênio e no fluxo sanguíneo para órgãos vulneráveis (34). Além desses efeitos, a norepinefrina é ineficaz em torno de 20% dos pacientes com choque vasoplégico, resultando em choque refratário, disfunção orgânica e morte (35). Dessa forma, a busca de outros agentes que restaurem o tônus vascular, não dependentes de catecolaminas (norepinefrina, epinefrina), ganha destaque como alternativa para o tratamento da vasoplegia perioperatória (36).

A vasopressina é um hormônio peptídico endógeno, também denominado hormônio antidiurético (ADH), essencial à homeostase cardiovascular. A vasopressina vem atualmente ganhando destaque como uma alternativa útil e eficaz no manejo dos choques séptico e vasoplégicos de outras etiologias (17). A vasopressina difere das demais catecolaminas em vários aspectos. Apresenta menor interferência na frequência cardíaca em comparação com outros vasopressores, além de aumentar a sensibilidade vascular a outros vasopressores (25, 37, 38, 39). Adicionalmente, os indivíduos vasoplégicos parecem apresentar uma maior resposta a administração de vasopressina, sendo diversos mecanismos implicados nessa resposta. Em primeiro lugar, há uma maior disponibilidade de receptores de vasopressina junto aos vasos, em virtude da menor concentração plasmática da vasopressina. Além disso, a vasopressina inativa canais de K_{ATP} , diminuindo a hiperpolarização da membrana plasmática e melhorando a resposta a agentes vasoconstrictores; inibe a produção de GMPc induzida por óxido nítrico e

reduz a síntese de óxido nítrico sintase em sua forma induzível, diminuindo dessas maneiras o aumento na produção do óxido nítrico e suas ações (17).

O uso da vasopressina no contexto da síndrome vasoplégica foi avaliado em diversos estudos clínicos. O estudo VASST, multicêntrico, duplo-cego e randomizado, avaliou 778 paciente em choque séptico quanto a associação de vasopressina e norepinefrina em comparação com o uso isolado de norepinefrina (40). Tal estudo não evidenciou diferença significativa de mortalidade entre os grupos, além de não demonstrar diferença em relação a eventos adversos, incluindo terapia de substituição renal.

No cenário do pós-operatório de cirurgia cardíaca, o estudo VANCS, um estudo randomizado, controlado e duplo-cego, comparou o uso da vasopressina à norepinefrina no choque vasoplégico após cirurgia cardíaca (41). Nesse estudo, pela primeira vez foi utilizada a vasopressina como primeira opção de tratamento do choque, em comparação direta com a norepinefrina. Tal estudo demonstrou que o grupo randomizado para o uso da vasopressina apresentou redução de um desfecho combinado de mortalidade e complicações graves, além de redução no tempo de internação na UTI e menor incidência de arritmias supraventriculares (6).

A despeito da evidência existente em relação ao uso da vasopressina no cenário do choque séptico e do pós-operatório de cirurgia cardíaca, o uso dessa droga no contexto da síndrome vasoplégica desenvolvida no pós-operatório de cirurgias não-cardíacas ainda não está definido. Uma análise da Cochrane concluiu que ainda não há evidências suficientes para provar que qualquer vasopressor era superior a outros em termos de mortalidade e que a escolha de um vasopressor específico pode, portanto, ser individualizada e deixada ao critério dos médicos responsáveis pelo tratamento (42).

A *Canadian Critical Care Society* realizou uma meta-análise para avaliar os benefícios e riscos da aplicação de vasopressina e análogos da vasopressina no CV (43). Seus resultados foram formulados como uma diretriz em 2019. Nessa meta-análise, foram incluídos os estudos com pacientes que sofriam de sepse causando o CV. Entretanto, as recomendações da *Surviving Sepsis Campaign 2016* sobre a terapia com catecolaminas claramente preferem a norepinefrina como vasopressor de primeira escolha, o uso de vasopressina como um medicamento administrado adicionalmente é classificado como mais provisório. Além disso, a diretriz canadense defende o uso de vasopressina ou análogos da vasopressina além de uma terapia com norepinefrina existente, embora o nível de evidência ainda permaneça baixo e não haja um algoritmo terapêutico simples formulado. Isso se baseia em uma incidência reduzida de fibrilação atrial recém-diagnosticada e na redução da taxa de mortalidade, enquanto a administração permanece segura (43). Portanto, em nosso estudo realizamos uma revisão

sistemática seguida de meta-análise para comparar a eficácia e a segurança do uso da vasopressina em comparação a norepinefrina no tratamento da síndrome vasoplégica desenvolvida no pós-operatório de cirurgias.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Realizar uma revisão sistemática seguida de meta-análise para comparar a eficácia e a segurança do uso da vasopressina no tratamento da síndrome vasoplégica desenvolvida no pós-operatório.

2.2 Objetivo secundário

Relacionar o uso da vasopressina e norepinefrina no tratamento da vasoplegia, com o aumento da mortalidade;

Avaliar o uso da vasopressina e a ocorrência de vasoplegia e fibrilação atrial;

Avaliar se o uso da vasopressina interfere no tempo de permanência hospitalar, após o tratamento da síndrome vasoplégica desenvolvida no pós-operatório.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo e registro de protocolo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise registrada no National Institute for Health Research PROSPERO, International Prospective Register of Systematic Reviews (número de registro: CRD 42020208622) e redigida seguindo os itens do relatório PRISMA, Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses (44). A Tabela 1 mostra as principais variáveis do presente estudo que serão abordadas de acordo com a classificação da sigla PICOS (P=Patients; I=Intervention; C= Control; O=Outcomes; S=Study Design).

Tabela 1. Quadro do PICOS (Patients; Intervenção; Control; Outcomes and Study Design).

PATIENTS	Pacientes submetidos a cirurgias cardíacas e não cardíacas
INTERVENTION	Vasopressina Norepinefrina
CONTROL	Novos fármacos
OUTCOMES	Eficiência no tratamento do choque vasoplégico e redução do risco de morte.
STUDY DESIGN	Estudos Randomizados Controlados; Prospectivos; Retrospectivos (observacionais/epidemiológicos)

3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos

Os critérios de inclusão foram estudos clínicos do tipo estudos randomizados controlados, prospectivos e retrospectivos (observacionais/epidemiológicos), publicados no período de 2012 a 2022 cujo desfecho clínico seja o uso da vasopressina em comparação a

norepinefrina ou placebo no tratamento do choque vasoplégico. As principais características dos estudos analisados na meta-análise são estudos cujo pacientes incluídos tenham idade maior ou iguala 18 anos submetidos à cirurgia cardíaca de alto risco e em pacientes no pós-operatório de cirurgias não-cardíacas.

Foram excluídas as publicações que não correspondiam à temática da pesquisa; as que não apresentavam texto completo; as publicações repetidas; as que abordavam a temática de maneira tangencial em relação ao objetivo deste estudo; as publicações que abordavam relato de caso ou série de casos; as publicações não finalizadas (“preprint”); as revisões de literatura e que não atendessem aos critério de inclusão previamente mencionados.

3.3 Risco de Viés

A qualidade da evidência científica nos estudos abordados foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, de acordo com o risco de viés no corpo de evidência, clareza das comparações, precisão e consistência nos efeitos do tratamento. Uma alta qualidade de evidência foi atribuída a ensaios clínicos randomizados controlados bem projetados com resultados consistentes. A qualidade da evidência foi considerada moderada se 1 dos 4 critérios de qualidade da evidência não for atendido e baixa se 2 ou mais não forem cumpridos. Uma baixa qualidade de evidência foi atribuída a estudos com resultados pouco conclusivos. O Instrumento da Cochrane foi adotado para avaliar a qualidade dos estudos incluídos (45).

3.4 Fontes de dados e estratégia de pesquisa

As estratégias de busca para esta revisão sistemática foram baseadas nas palavras-chave (MeSH Terms) “Vasopressina, Norepinefrina, Choque vasoplégico, Pós-operatório, Cirurgias”. A pesquisa foi realizada em dezembro de 2022 e desenvolvida nas bases do SCOPUS (banco de dados de Elsevier e não Elsevier), PUBMED (literatura biomédica da MEDLINE, revistas de ciências da vida e livros on-line) e SCIENCE DIRECT (banco de dados da Elsevier), incluindo o banco de dados do National Institutes of Health RePORTER Grant e registros de ensaios clínicos. Além disso, uma combinação das palavras-chave com os bouleanos “OR”, AND e o operador “NOT” foram usados para direcionar os artigos científicos de interesse. Na Figura 1 demonstramos um exemplo da estrutura de pesquisa no PubMed. A mesma estratégia de busca foi utilizada nas demais bases de dados.

O levantamento bibliográfico foi realizado em três fases por dois avaliadores e o resultado foi avaliado de maneira independente, a fim de verificar a sensibilidade e especificidade da pesquisa. As discordâncias foram abordadas com um terceiro revisor sênior e então era decidido se incluiríamos ou não um estudo.

A análise dos títulos foi a primeira fase do levantamento realizada para eliminar os artigos claramente irrelevantes, os quais não preencheram os critérios de elegibilidade do presente estudo. A segunda fase foi a avaliação dos resumos dos artigos, e a terceira fase foi a análise dos textos completos realizada para extração dos dados. Para os estudos incluídos, realizou-se a avaliação da qualidade metodológica e foram extraídos dados mais detalhados sobre características do estudo e resultados obtidos.

Figura 1. Exemplo da estrutura de pesquisa no PubMed, a mesma estratégia de busca foi utilizada nas demais bases de dados

PubMed	Vasopressin OR Norepinephrine OR Vasoplegic shock OR Vasodilatory shock OR Vasoplegic syndrome OR Surgeries
AND	
PubMed	Randomized controlled trial OR Prospective study OR Retrospective study OR Observational/Epidemiological studies
NOT	
PubMed	Septic shock OR Case reports OR Editorials OR Letters to the editor OR Review study OR Meta- analysis

Fonte: A autora, 2023.

3.5 Tratamento estatístico dos achados literários

Para análise dos dados foi construído um banco de dados na planilha do Microsoft Excel que foi posteriormente exportada para o programa estatístico Minitab 18® (version 18, Minitab, LLC, State College, Pennsylvania, USA) (Minitab®) e também para o OriginPro® 9 (DPR Group, Inc., Northampton, Massachusetts, USA) (Moberly, Bernards, Waynant, 2018). Para a análise estatística extraímos os dados dos artigos originais selecionados obtendo-se os valores de N total, média, desvio-padrão, intervalo de confiança (IC) e percentagem

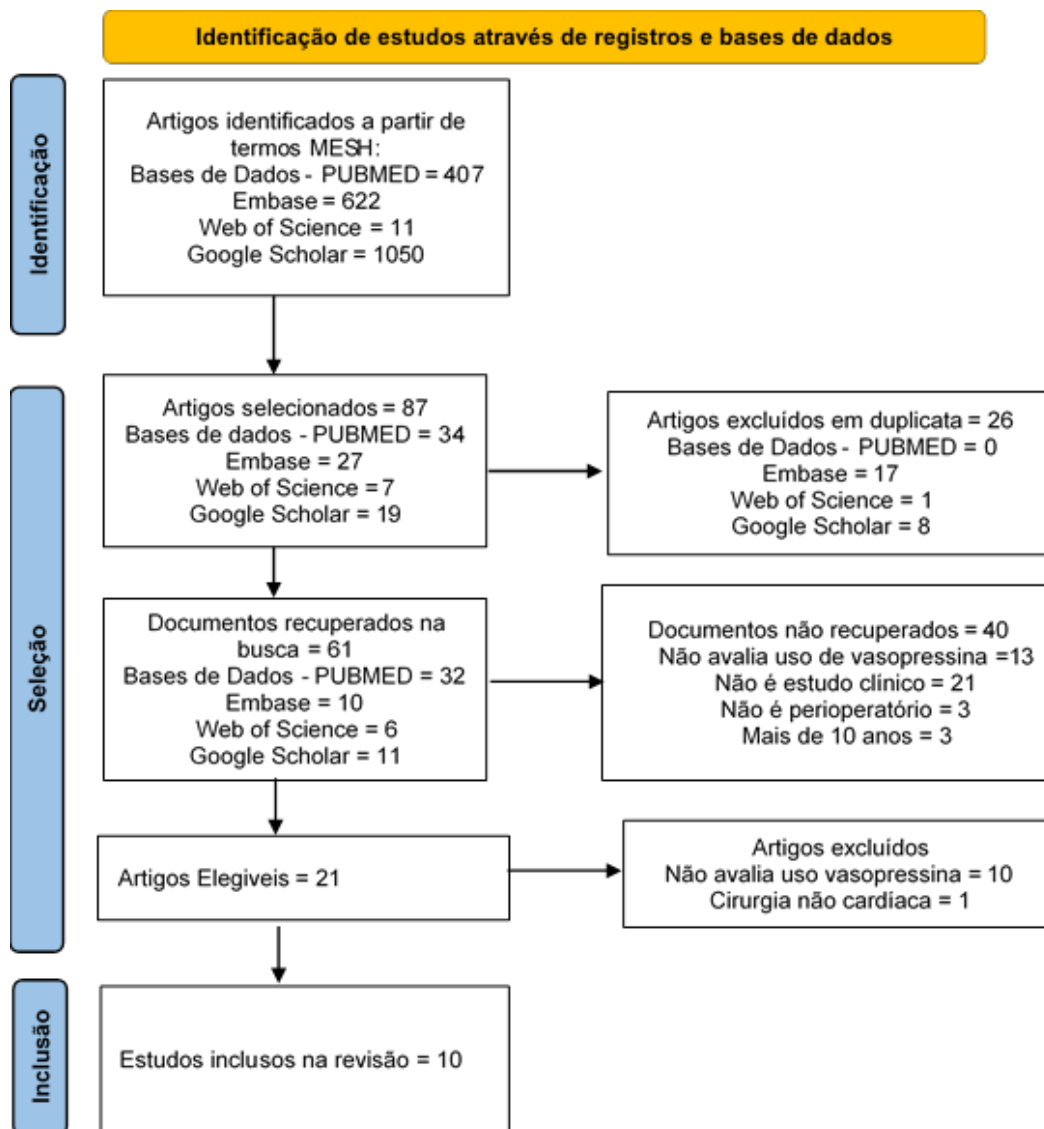
(frequência) para todos os preditores. Foi aplicado o teste One-Way (ANOVA), adotando-se o nível α menor que 0,05 com diferença estatística significativa para o IC 95%. O valor de R-sq (I^2) foi analisado para descobrir a imprecisão ou heterogeneidade das análises, sendo adotados os códigos de baixa associação = <25%, média associação 25%<X<50% e elevada associação = >50%. Para resultados dicotômicos, a estimativa do efeito de uma intervenção foi expressa como razão de risco (RR), juntamente com intervalo de confiança de 95% (ICs). Os dados apropriados foram extraídos dos estudos e o método estatístico de Mantel-Haenszel foi usado para síntese dos dados no programa Rev Man 5.4.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos artigos

Na fase inicial da busca em todas as bases utilizadas identificamos 2090 artigos. Após uma avaliação inicial separamos 87 estudos que foram identificados como elegíveis, entretanto 26 artigos eram duplicados entre as bases, totalizando 61 artigos. A partir desta lista, excluimos 51 artigos por não atenderem aos critérios de inclusão e exclusão definidos previamente e descritos na metodologia de nosso estudo. Ao final incluímos em nosso trabalho 10 artigos. Os resultados encontrados na busca nas bases de dados estão descritos no diagrama abaixo (figura 2).

Figura 2. Diagrama PRISMA com os resultados encontrados na pesquisa.



Fonte: A autora, 2023.

4.2 Síntese qualitativa

Em um ensaio clínico randomizado duplo cego publicado por Okamoto e cols (2015) (46) o objetivo foi investigar a relação entre o uso de vasopressina intraoperatória e a presença de enzimas cardíacas no pós-operatório. Foram incluídos 100 pacientes que foram submetidos a cirurgias cardíacas, estes pacientes foram randomizados em dois grupos, no primeiro os pacientes usaram a vasopressina (1,8 U/h) e no segundo usaram placebo (salina 1,8mL/h). O desfecho primário foi avaliação dos níveis de CK-MB e troponina T ao final da cirurgia, 6 e 12 horas após. Ao final do estudo, 8 pacientes foram excluídos, permanecendo 47 pacientes no grupo vasopressina e 45 no grupo controle. Não existiu diferença estatisticamente significativa de acordo com os dados demográficos e também os autores não encontraram diferenças significativas nos níveis dos marcadores avaliados em nenhum momento do estudo.

O segundo estudo incluído foi publicado por Porhomayon e cols (2015) (47), cujo objetivo foi avaliar o efeito da vasopressina na insuficiência renal aguda pós-operatória. Foi realizado um estudo coorte retrospectivo, onde foram incluídos 483 pacientes submetidos a revascularização coronária. Os pacientes foram agrupados de acordo com o uso pré-operatório de vasopressina, e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda foi o desfecho primário. De acordo com os resultados, os autores demonstraram que a incidência de insuficiência renal na amostra total foi de 14,5%. A vasopressina foi administrada em 280 pacientes e a prevalência de insuficiência renal foi de 20% neste grupo e de 6,1% nos pacientes que não receberam ($p < 0,0001$), ainda o uso da vasopressina foi um fator independente na predição da ocorrência de insuficiência renal (OR 3,6; IC:1,22 – 10,62; $p = 0,02$). Entretanto na análise de correspondência de propensão de pontuação, esta associação foi perdida ($p = 0,073$).

Bomberg e cols (2016) (48), realizou também um estudo observacional do tipo coorte, onde foram incluídos 78 pacientes submetidos a revascularização cardíaca que tiveram uma isquemia mesentérica não oclusiva como complicação. Destes pacientes, em 11 a pressão arterial não foi mantida apenas com o uso da norepinefrina e, portanto, foi administrado vasopressina. Dois dias após o tratamento os pacientes que usaram vasopressina tiveram uma melhora da perfusão intestinal comparado com os pacientes que não utilizaram a vasopressina ($p = 0,002$). Além disso, todos os pacientes do grupo vasopressina sobreviveram e 17 pacientes do grupo que não utilizaram a vasopressina morreram no hospital.

Em um ensaio clínico randomizado duplo cego conduzido em nossa instituição por Hajjar e cols (2017) (7), foram incluídos pacientes com choque vasoplégico após cirurgia cardíaca. Estes pacientes foram randomizados em dois grupos, o grupo 1 ($n = 149$) foi infundido

com vasopressina e o grupo 2 (n=151) foi infundido com norepinefrina. O desfecho primário foi mortalidade ou complicações severas. 32% dos pacientes do grupo vasopressina morreram enquanto no grupo norepinefrina a taxa foi de 49% (HR 0,55; IC: 0,38-0,80; p=0,0014).

Jahangirifard e cols (2018) (49) realizaram um ensaio clínico duplo cego randomizado para avaliar o efeito profilático de baixa dose de vasopressina em pacientes submetidos a revascularização cardíaca. Foram incluídos 80 pacientes randomicamente divididos em dois grupos, no primeiro grupo (n=40) os pacientes receberam 0,03 IU/min 30 minutos antes do final da revascularização cardíaca, e no segundo grupo (n=40) os pacientes receberam solução salina. Os autores encontraram que a administração da vasopressina diminui a dose necessária de dopamina (p=0,031) após a cirurgia cardíaca.

Cheng e cols (2018) (50) realizaram um estudo observacional do tipo coorte retrospectivo, onde foram incluídos 1156 pacientes que tiveram choque vasoplégico após cirurgia cardíaca e que utilizaram vasopressina ou norepinefrina. O desfecho primário foi taxa de mortalidade, ventilação mecânica por mais de 48h, acidente vascular, insuficiência renal aguda e oxigenação por membrana extracorpórea. Foi realizada análise de correspondência de propensão de pontuação e após a mesma, 338 pacientes foram selecionados (169 que utilizaram vasopressina e 169 que utilizaram norepinefrina). Não foram encontradas diferenças significativas em nenhum dos desfechos primários avaliados, entretanto ao avaliar fibrilação atrial e arritmias ventriculares, as taxas foram estatisticamente maiores no grupo de pacientes que utilizou vasopressina (p=0,038 e p=0,014 respectivamente).

Dargah e cols (2018) (51), realizaram um ensaio clínico randomizado para comparar a incidência de insuficiência renal em pacientes submetidos a revascularização de artéria coronária que utilizaram vasopressina ou norepinefrina. Foram incluídos 120 pacientes randomizados nos dois grupos, e os autores demonstraram uma diferença estatisticamente significativa apenas considerando o clearance de creatinina que foi maior no grupo que recebeu norepinefrina comparado ao grupo que recebeu vasopressina (p<0,05).

Jan e cols (2021) (52) realizaram um estudo observacional para avaliar se o uso da vasopressina pós transplante renal é segura e poderia trazer melhoras na função renal do paciente no primeiro ano pós-cirúrgico sem alterar a taxa de mortalidade. Foram incluídos 45 pacientes que tiveram hipotensão e utilizaram a vasopressina pós transplante renal de doador falecido e 90 pacientes que não utilizaram a vasopressina. Os autores não encontraram diferenças na taxa de sobrevida pós transplante renal entre os grupos e concluem que o tratamento de hipotensão pós transplante renal de doador falecido com vasopressina é seguro.

Verma e cols (2022) (53) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo cego para avaliar o efeito profilático da administração de vasopressina em pacientes submetidos a derivação de artéria coronária. Neste estudo foram incluídos 60 pacientes divididos aleatoriamente em dois grupos sendo que um grupo recebeu Vasopressina (0,03 IU/min via bomba de infusão) e outro grupo recebeu bomba de infusão salina. Frequência cardíaca e débito cardíaco foram menores no grupo que recebeu vasopressina, e a média da pressão arterial e a resistência vascular sistêmica foram superiores neste grupo. A pressão venosa central foi estável sem diferença significativa. Os autores concluem que a infusão de vasopressina em baixas doses é segura para lidar com choque vasodilatador pós-operatório.

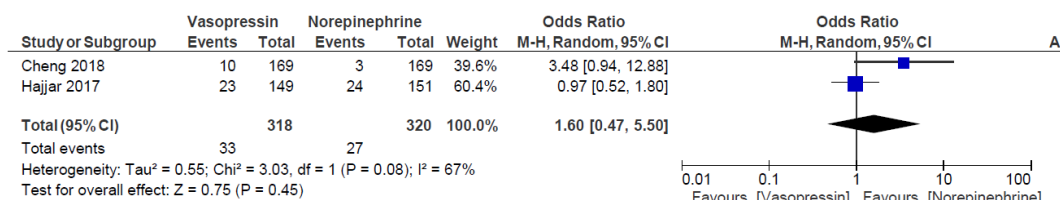
Elgebaly e cols (2023) (54) realizaram também um estudo randomizado duplo cego, para avaliar se baixas doses de vasopressina administradas em pacientes submetidos a revascularização coronária por enxerto com disfunção sistólica leve a moderada pode produzir melhora na função cardíaca. Foram incluídos 20 pacientes que foram aleatoriamente divididos em dois grupos, no primeiro os pacientes receberam 0,03 UI/min de vasopressina e no segundo soro fisiológico em volume igual durante 60 minutos. Os autores demonstraram que a infusão de baixas doses de vasopressina para doentes com disfunção sistólica é benéfica para o perfil hemodinâmico pós-operatório, reduz as doses de catecolaminas necessárias e melhora a função sistólica ventricular esquerda.

4.3 Síntese quantitativa

4.3.1 Avaliação da mortalidade

Inicialmente incluímos em nossa análise os trabalhos que avaliaram a taxa de mortalidade como desfecho comparando pacientes que receberam vasopressina e norepinefrina. Como podemos observar no forest plot (figura 3), nesta análise foram incluídos dois estudos, a taxa de mortalidade foi maior no grupo vasopressina embora sem significância estatística na metanálise (OR:1,60; IC:0,47-5,50). Como podemos observar a heterogeneidade foi importante, portanto, optamos pelo modelo randômico de análise.

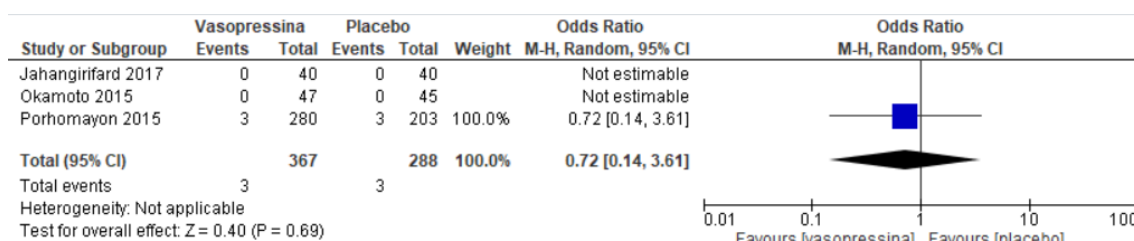
Figura 3. Taxa de mortalidade como desfecho comparando pacientes que receberam vasopressina e norepinefrina



Fonte: A autora, 2023.

Quando analisamos a vasopressina versus placebo considerando também o desfecho mortalidade encontramos três estudos que foram incluídos em nossa análise. Como podemos observar no forest plot (Figura 4) também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para a intervenção (uso da vasopressina). Entretanto essa análise requer atenção pois em dois estudos não ocorreram o evento (óbito) impossibilitando a análise.

Figura 4. Análise da vasopressina versus placebo incluindo a mortalidade.

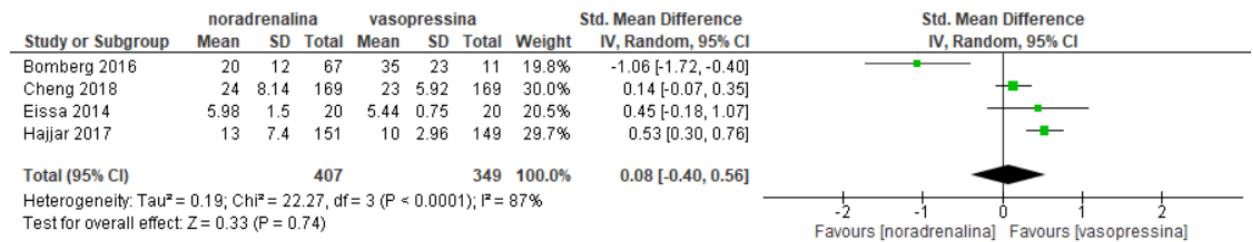


Fonte: A autora, 2023.

4.3.2 Avaliação do tempo de internação

Realizamos uma meta-análise utilizando como desfecho o tempo de internação. Incluímos quatro estudos que compararam vasopressina versus norepinefrina e avaliaram este desfecho. Nesta análise também realizamos o efeito randômico devido resultado da heterogeneidade. Como podemos observar no forest plot (figura 5), podemos perceber que três estudos tiveram uma média do tempo de internação menor no grupo vasopressina, e um estudo apontou uma média menor para o grupo noradrenalina.

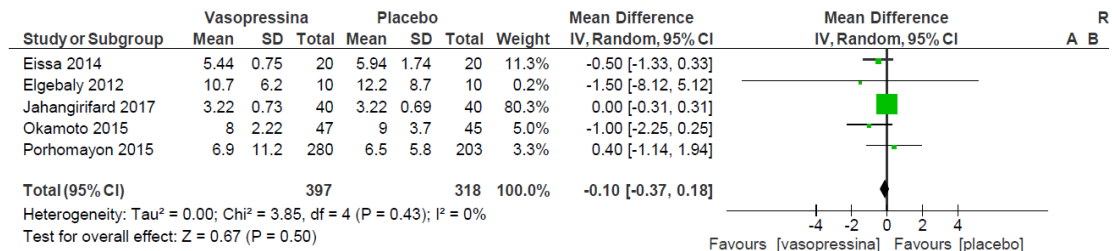
Figura 5. Comparação do tempo de internação em relação ao uso de noradrenalina ou vasopressina.



Fonte: A autora, 2023.

Ao analisarmos a vasopressina versus placebo, ainda referente ao desfecho do tempo de internação hospitalar, cinco estudos compuseram a nossa análise, assim como demonstrado no forest plot (Figura 6), também não houve significância estatística em relação ao uso do placebo e da vasopressina.

Figura 6. Vasopressina versus placebo em relação ao tempo de internação.

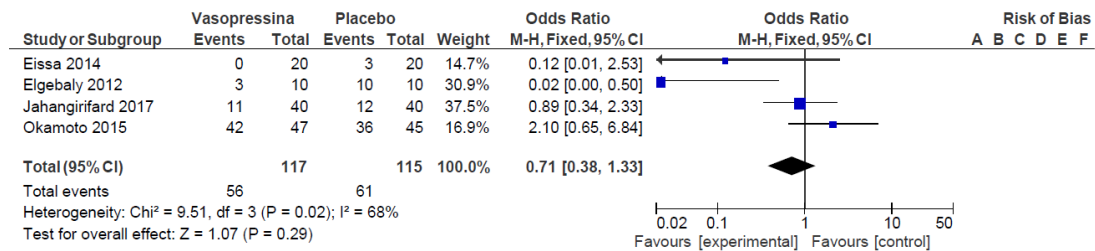


Fonte: A autora, 2023.

4.3.3 Vasoplegia

Quando avaliamos a vasoplegia pós-operatória, incluímos quatro estudos em nossa metanálise. Em todos eles foram comparados vasopressina versus placebo. Nesta análise podemos perceber que o desenvolvimento da vasoplegia foi menos frequente no grupo vasopressina em três estudos, entretanto o resultado da metanálise também não demonstrou diferença estatisticamente significativa (OR: 0,71; IC: 0,38 – 1,33) (figura 7).

Figura 7. Comparação do uso da vasopressina versus placebo, em pacientes que tiveram a síndrome de vasoplegia pós-operatória.

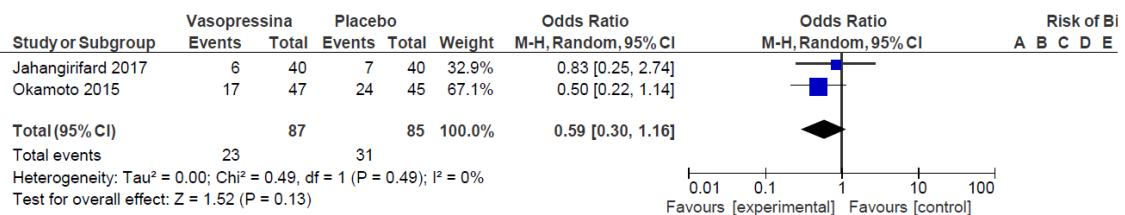


Fonte: A autora, 2023.

4.3.4 Fibrilação atrial

Nesta análise incluímos dois estudos que avaliaram o desenvolvimento da fibrilação atrial em pacientes que fizeram uso de vasopressina versus placebo, embora o evento tenha ocorrido em menor frequência no grupo vasopressina a metanálise também não foi estatisticamente significativa demonstrando que não houve diferença significativa entre os grupos (OR: 0.59; IC: 0,30 – 1,16) (figura 8).

Figura 8. Vasopressina versus placebo com relação a fibrilação atrial.



Fonte: A autora, 2023.

5 DISCUSSÃO

Em nossa revisão sistemática avaliamos o efeito da vasopressina em pacientes com choque vasoplégico após cirurgias de grande porte. Incluímos estudos que compararam o uso da vasopressina com norepinefrina e placebo e avaliamos alguns desfechos reportados nos artigos como mortalidade, tempo de internação, desenvolvimento de vasoplegia e fibrilação atrial. Após a síntese quantitativa e qualitativa dos estudos observamos que embora alguns estudos apontem que o uso da vasopressina diminuiu alguns dos desfechos de modo significativo, em outros o mesmo não foi observado, os resultados são extremamente heterogêneos o que pode ser observado nas meta-análises realizadas. Em nenhuma delas observamos diferenças significativas, entretanto, embora não encontremos benefícios associados ao uso da vasopressina também não encontramos que o seu uso trouxe maior frequência de comorbidades para os pacientes, demonstrando certa segurança para a sua utilização.

Conforme já mencionado, a vasoplegia pode ser definida como uma síndrome que apresenta clinicamente uma redução da pressão arterial sistêmica, débito cardíaco normal ou aumentado e diminuição da resistência vascular sistêmica, o que acarreta necessidade de fluidos e drogas vasoativas. Como consequência existe uma redução ou incapacidade de atender à demanda tecidual de oxigênio devido redução do tônus vascular e da pressão de perfusão (55). A síndrome vasoplégica, apresenta incidência entre 9 e 44% no pós-operatório de cirurgias cardíacas, sendo que as taxas de mortalidade estão entre 11 e 27% (56). Existem alguns fatores de risco associados ao desenvolvimento desta condição, sendo alguns deles: reduzida fração de ejeção no pré-operatório, tempos prolongados de clampeamento aórtico, gênero masculino, uso prévio de vasodilatadores como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), uso de heparina não-fracionada e diuréticos (57). As drogas vasoativas foram estudadas inicialmente considerando o cenário clínico de choque séptico ou cardiogênico. Por exemplo, Smuylan e cols em 1964 incluíram em seu estudo pacientes com choque séptico ou após infarto agudo do miocárdio, que utilizaram aminas vasoativas como Bitartarato de Levarterenol e Bitartarato de Metaraminol. Este estudo demonstrou melhora na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial de ambos os grupos, entretanto houve aumento no débito cardíaco nos pacientes que apresentavam choque séptico (58). Martin e cols, realizaram em ensaio clínico randomizado e avaliaram neste estudo a capacidade de reversão das anormalidades hemodinâmicas e metabólicas de noradrenalina e dopamina em pacientes com choque séptico após ressuscitação volêmica. Neste trabalho os autores demonstraram que no grupo da dopamina, 31% dos pacientes atingiram as metas hemodinâmicas, enquanto no grupo da noradrenalina 93% atingiram as metas hemodinâmicas ($p < 0,001$). Como podemos observar

pelos resultados encontrados pelos pesquisadores, a noradrenalina foi mais eficaz que a dopamina. Ainda os autores evidenciaram que 11 pacientes randomizados à dopamina não obtiveram as metas hemodinâmicas e, 10 o fizeram com noradrenalina (59).

A norepinefrina é ainda considerada um agente vasopressor de primeira linha para choque vasoplégico. A própria norepinefrina é classificada como uma droga simpaticomimética, seus efeitos quando administrada por injeção intravenosa de força cardíaca crescente e vasos sanguíneos constritivos a tornam muito útil para o tratamento do choque. Entretanto, seus efeitos adversos, como arritmias e isquemia de miocárdio para pacientes com insuficiência cardíaca, limita a aplicação de norepinefrina (60). Para evitar os impactos negativos de norepinefrina, os estudos apontam que podemos também utilizar a vasopressina melhorando assim os resultados clínicos.

A primeira suposição clínica de uma possível utilização de vasopressina em pacientes com choque vasoplégico partiu da informação de que possa haver um defeito em um barorreflexo que norteia a secreção de vasopressina em pacientes com choque vasodilatatório. Além disso, algumas evidências sugerem que possa haver um aumento de sensibilidade à vasopressina e a seus efeitos vasoconstritores nesse contexto (61).

A vasopressina é um hormônio nonapeptídico, formado por sequências de 9 aminoácidos. Este hormônio é produzido por neurônios magnocelulares que estão localizados nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo onde a mesma fica armazenada até sua utilização (62). Este ciclo de síntese e armazenamento tem a duração de aproximadamente duas horas. Quando na corrente sanguínea, a vasopressina possui meia-vida entre 10 e 35 minutos e é degradada nos rins e fígado através da ação de peptidases.

Existem três subtipos de receptores de vasopressina que são V1a, V2 e V1b estes receptores pertencem a família dos receptores acoplados à proteína G. Os receptores do tipo V1a e V1b são expressos nos vasos sanguíneos e na hipófise anterior, respectivamente. Quando estes receptores são ativados pela vasopressina, acionarão uma cascata intracelular da fosfolipase. Por outro lado a ativação dos receptores do tipo V2, que estão localizados nos túbulos distais e ducto coletor renal, estimulam a via da adenilato ciclase (63). Quando a vasopressina se liga ao seu receptor do tipo V1a, essa interação desencadeará uma série de alterações intracelulares que culminarão na contração das células do músculo liso vascular e como consequência a vasoconstrição. Quando comparado a outros agentes vasoconstritores como a noradrenalina e a fenilefrina, a vasopressina é considerada mais potente, pois além do mecanismo de contração, este hormônio também utiliza outras cascatas contráteis para sua função na musculatura lisa vascular. Esses mecanismos podem contribuir para o embasamento

de sua utilização na clínica durante o choque vasoplégico. Porém, ainda não se sabe ao certo se essa contribuição é ou não benéfica, visto que seu potencial vasoconstritor é muito acentuado.

A utilização da vasopressina neste contexto não é muito recente, Argenziano e cols em 1997 objetivaram avaliar através de ensaio clínico randomizado o efeito da vasopressina na síndrome vasoplégica após implante de dispositivo de assistência ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Neste ensaio foram incluídos 10 pacientes, cinco foram randomizados para vasopressina e cinco para solução salina. No grupo intervenção (vasopressina), foi observado melhora estatisticamente significativa da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica. Ainda neste estudo a noradrenalina foi suspensa em até 15 minutos após o início de vasopressina (64).

Em outro estudo previamente publicado foram incluídos 48 pacientes que após cirurgia cardiovascular desenvolveram choque vasodilatatório. Estes pacientes foram randomizados em dois grupos um recebeu vasopressina e outro grupo recebeu vasopressina e noradrenalina. Foram avaliados parâmetros hemodinâmicos durante um período de 48 horas, e os autores demonstraram que o grupo de pacientes tratados com vasopressina, tiveram uma diminuição da frequência cardíaca de modo estatisticamente significativo. Além disso, não foram observados efeitos adversos significativos em relação à vasopressina (65).

Em nossa revisão sistemática incluímos um único estudo brasileiro, trata-se de um ensaio clínico randomizado onde foram incluídos 82 pacientes que foram randomizados em dois grupos, um grupo recebeu vasopressina e outro noradrenalina e foi avaliado como desfecho tempo de internação, mortalidade, presença de disfunções orgânicas e também efeitos adversos. Neste trabalho como já mencionado foi observada uma diferença significativa no tempo de internação na UTI favorável à intervenção (vasopressina) que foram de aproximadamente 4 dias comparado a 7 dias para a noradrenalina. Ainda nestes estudos os autores demonstraram que não houve diferença significativa considerando mortalidade, e ainda o grupo tratado com vasopressina apresentou uma menor incidência de insuficiência renal quando comparado a noradrenalina (7).

Dados de estudos epidemiológicos apontam que após a cirurgia cardíaca até 8% dos pacientes podem desenvolver um estado de choque mais acentuado. Baseado nestes dados alguns estudos também avaliam o uso profilático da vasopressina em pacientes que apresentam alto risco para desenvolver síndrome vasoplégica após revascularização miocárdica. Morales e cols, realizaram um estudo com este objetivo e avaliaram então o uso profilático da vasopressina em pacientes que seriam submetidos a cirurgia cardíaca e como desfecho avaliou a incidência de hipotensão, necessidade de catecolaminas e tempo de internação na UTI. Neste

estudo foi observado que o grupo intervenção teve menor necessidade de catecolaminas, menor incidência de hipotensão e menor tempo de internação na UTI, todos com diferença estatisticamente significativa (66).

Conforme observado existem muitos estudos publicados na literatura que tiveram como desfecho o uso da vasopressina na conduta clínica do choque vasoplégico especialmente após cirurgias cardíacas, os resultados dos trabalhos não são muito uniformes o que torna crucial a realização de revisões sistemáticas especialmente com metanálise sobre o assunto. Revisões sistemáticas são uma forma de sintetizar evidências científicas e assim possibilitam a comparação entre dois tipos de tratamento, ou entre um tipo de tratamento e placebo. Através da metanálise podemos apresentar os dados em uma medida sumário, utilizando medidas como razão de chances ou risco relativo com o objetivo de sintetizar em uma análise todos os resultados observados nos estudos incluídos. Entretanto, é frequente a indisponibilidade de estudos comparando dois tipos de drogas específicas, necessárias à realização de meta-análises, uma vez que estas dependem da existência de comparações diretas entre pares de tratamento para determinar a relação de eficácia entre as escolhas disponíveis, ou seja, embora revisões sistemáticas com meta-análise sejam consideradas nível 1A de evidência científica, muitas vezes a sua realização se torna extremamente difícil pela falta de estudos de qualidade e que avaliem exatamente a comparação entre as drogas e o desfecho de nosso interesse (67).

Aqui em nossa revisão sistemática, foram reunidos ensaios clínicos e também estudos observacionais que estavam disponíveis e que preenchiam os critérios previamente estabelecidos que abordavam pacientes com síndrome vasoplégica ou elevado risco para tal condição com o objetivo de definir a eficácia da vasopressina neste cenário clínico, considerando particularmente os desfechos de mortalidade e tempo de internação. Sabemos que a síndrome vasoplégica no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca tem uma incidência de aproximadamente 26% e a sua gravidade é proporcional a resposta às aminas vasoativas, estudos demonstram que aproximadamente 7% destes casos serão pouco responsivos à noradrenalina ou às aminas em geral (68). A principal droga para tratamento da síndrome leve a moderada é a noradrenalina, porém algumas evidências apontam que o uso de noradrenalina isoladamente é ineficaz para uma fração expressiva de pacientes. Nesse sentido, faz se necessária a busca por alternativas terapêuticas, sendo que dentre as drogas que são utilizadas nos estudos temos o azul de metileno e a vasopressina, que são as drogas consideradas mais promissoras (56). Nossa revisão sistemática tentamos avaliar a eficácia e também se a vasopressina seria uma droga segura na conduta do choque vasoplégico, entretanto nos deparamos com um cenário extremamente heterogêneo de estudos clínicos. Incluímos seis

ensaios clínicos randomizados, destes ensaios três avaliaram o uso profilático da vasopressina versus placebo, em nenhum deles os desfechos avaliados são idênticos o que dificulta a comparação, mas em todos eles foram demonstrado benefícios no uso da vasopressina e o mais importante foi demonstrado que o seu uso em baixas doses de modo profilático é seguro para os pacientes (49, 53, 54). Apenas um ensaio clínico avaliou a mortalidade como desfecho principal e demonstrou que o uso da vasopressina comparado a noradrenalina foi superior e diminui a taxa de óbito dos pacientes (7). Um ensaio clínico foi avaliado o desenvolvimento de insuficiência renal aguda e também não foi demonstrado diferenças significativas na incidência dessa condição comparando vasopressina versus noradrenalina (51). Incluímos quatro estudos observacionais, dois deles avaliaram mortalidade como desfecho comparando o uso da vasopressina com a noradrenalina e não encontraram diferenças estatisticamente significativas (50, 52), um estudo coorte demonstrou que a vasopressina administrada em pacientes que tiveram isquemia mesentérica como complicação foi superior a noradrenalina considerando a melhora da perfusão intestinal (48), e por fim um estudo coorte demonstrou que o uso da vasopressina aumentou em mais de três vezes a chance de desenvolvimento de insuficiência renal aguda comparado a pacientes pareados que não utilizaram a droga (47).

Não encontramos diferenças significativas em nenhuma das comparações realizadas em nossa meta-análise, na literatura para comparação encontramos uma única revisão sistemática sobre o assunto previamente publicada. Nesta revisão os autores incluíram três estudos, sendo dois ensaios clínicos randomizados e um estudo coorte retrospectivo. Não foram observadas diferenças nas taxas de mortalidade, arritmias ventriculares e duração da ventilação mecânica, entretanto foram observados resultados conflitantes para lesão renal aguda, arritmias atriais, duração dos vasopressores e tempo de internação na UTI, como em nossa revisão os autores concluem que a vasopressina não foi uma droga considerada superior para nenhum dos desfechos analisados (69).

Ainda para finalizar vale ressaltar que embora nossa revisão sistemática e meta-análise não permita nenhuma conclusão favorável para o uso da vasopressina, também podemos observar que apenas um estudo observacional apontou que o uso da vasopressina aumenta o risco para o desenvolvimento de insuficiência renal, entretanto este dado não foi corroborado em ensaio clínico realizado com o mesmo objetivo. Ainda para finalizar ressaltamos que nossos resultados devem ser observados com cautela, pois devido o número limitado de estudos incluímos artigos com diferentes metodologias, tamanho de amostra pequeno e em diferentes populações. Além disso, ressaltamos que mais estudos especialmente ensaios clínicos devam ser realizados em um cenário metodológico de excelência para que conclusões mais robustas e

seguras possam ser inferidas sobre o uso da utilização da vasopressina no manejo do choque vasoplégico.

6 CONCLUSÃO

Nossa metanálise não demonstrou significância estatística quando avaliamos a taxa de mortalidade comparando vasopressina e noradrenalina e também vasopressina versus placebo.

Em relação ao tempo de internação hospitalar, também não encontramos diferença significativa na meta-análise.

A ocorrência da vasoplegia e o desenvolvimento de fibrilação atrial também foi avaliada por meta-análise e também não demonstramos diferenças estatisticamente significativa.

7 REFERÊNCIAS

1. LABORIT H. [Progressive vasoplegia during transfusion in post-shock vasomotor disequilibrium]. *Presse Med* (1893). 1952;60(32):692.
2. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(2):140-4.
3. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):80-8.
4. Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(1):84-92.
5. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg*. 2000;15(5):347-53.
6. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures-Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):1013-22.
7. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85-93.
8. James A, Amour J. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: A Discussion of the Level of Evidence. *Anesthesiology*. 2018;128(1):228.
9. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018;22(1):52.
10. Takenaka K, Ogawa E, Wada H, Hirata T. Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery. *J Crit Care*. 2006;21(1):48-53; discussion -5.
11. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*. 1995;21(4):302-9.
12. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-74.
13. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*. 2009;120(17):1664-71.
14. Haga Y, Beppu T, Doi K, Nozawa F, Mugita N, Ikei S, et al. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med*. 1997;25(12):1994-2000.
15. Kasahara K, Yajima Y, Ikeda C, Kamiyama I, Takaki T, Kakizawa T, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome and postoperative complications after orthognathic surgery. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2009;50(1):41-50.
16. Lahiri R, Derwa Y, Bashir Z, Giles E, Torrance HD, Owen HC, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Major Abdominal Surgery Predicted by Early Upregulation of TLR4 and TLR5. *Ann Surg*. 2016;263(5):1028-37.
17. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345(8):588-95.
18. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1714-20.
19. Gkisioti S, Mentzelopoulos SD. Vasogenic shock physiology. *Open Access Emerg Med*. 2011;3:1-6.

20. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):277-84.
21. Szabó C, Wu CC, Gross SS, Thiemermann C, Vane JR. Interleukin-1 contributes to the induction of nitric oxide synthase by endotoxin in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1993;250(1):157-60.
22. Szabó C. Alterations in nitric oxide production in various forms of circulatory shock. *New Horiz.* 1995;3(1):2-32.
23. Zhao KS, Huang X, Liu J, Huang Q, Jin C, Jiang Y, et al. New approach to treatment of shock--restitution of vasoreactivity. *Shock.* 2002;18(2):189-92.
24. Gribble FM, Ashcroft FM. Sulfonylurea sensitivity of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels from beta cells and extrapancreatic tissues. *Metabolism.* 2000;49(10 Suppl 2):3-6.
25. Klionsky DJ, Abeliovich H, Agostinis P, Agrawal DK, Aliev G, Askew DS, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes. *Autophagy.* 2008;4(2):151-75.
26. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1643-50.
27. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(3):208-12.
28. Baker TA, Romero J, Bach HH, Strom JA, Gamelli RL, Majetschak M. Systemic release of cytokines and heat shock proteins in porcine models of polytrauma and hemorrhage*. *Crit Care Med.* 2012;40(3):876-85.
29. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med.* 1997;23(3):282-7.
30. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779-89.
31. How OJ, Røsner A, Kildal AB, Stenberg TA, Gjessing PF, Hermansen SE, et al. Dobutamine-norepinephrine, but not vasopressin, restores the ventriculoarterial matching in experimental cardiogenic shock. *Transl Res.* 2010;156(5):273-81.
32. 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.
33. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
34. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92.
35. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, Kuttler KG, Li Y, Carlson R, et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest.* 2013;143(3):664-71.
36. Brown CM. Use of alternative therapies and their impact on compliance: perceptions of community pharmacists in Texas. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 1998;38(5):603-8.
37. Wang BC, Flora-Ginter G, Leadley RJ, Goetz KL. Ventricular receptors stimulate vasopressin release during hemorrhage. *Am J Physiol.* 1988;254(2 Pt 2):R204-11.
38. Morales D, Madigan J, Cullinane S, Chen J, Heath M, Oz M, et al. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation.* 1999;100(3):226-9.

39. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*. 2001;120(3):989-1002.
40. 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*. 2008;358(9):877-87.
41. Russell JA. Vasopressin, Norepinephrine, and Vasodilatory Shock after Cardiac Surgery: Another "VASST" Difference? *Anesthesiology*. 2017;126(1):9-11.
42. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD003709.
43. Bayerl S, Wöhrle T, Kilger E. [Vasopressin in distributive shock : Brief summary of the guidelines of the Canadian Critical Care Society published in December 2019]. *Anaesthesist*. 2020;69(3):159-61.
44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
45. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* , Second Edition 2019.
46. Okamoto Y, Nohmi T, Higa Y, Seki K, Yamashita A. Vasopressin does not raise cardiac enzymes following cardiac surgery: a randomized double-blind clinical trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(1):46-51.
47. Porhomayon J, Davari-Farid S, Li CM, Arora P, Pourafkari L, Nader ND. Intraoperative administration of vasopressin during coronary artery bypass surgery is associated with acute postoperative kidney injury. *J Crit Care*. 2015;30(5):963-8.
48. Bomberg H, Groesdonk HV, Raffel M, Minko P, Schmied W, Klingele M, et al. Vasopressin as Therapy During Nonocclusive Mesenteric Ischemia. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):813-9.
49. Jahangirifard A, Golestani Eraghi M, Fani K, Tafreshinejad A, Dadashpour N, Ahmadi Z, et al. Effect of Prophylactic Vasopressin on Hemodynamic Parameters after Coronary Artery Bypass Graft Surgery.: *J Cell Mol Anesth* 2017.
50. Cheng Y, Pan T, Ge M, Chen T, Ye J, Lu L, et al. Evaluation of Vasopressin for Vasoplegic Shock in Patients With Preoperative Left Ventricular Dysfunction After Cardiac Surgery: A Propensity-Score Analysis. *Shock*. 2018;50(5):519-24.
51. Dargah MS, N. Vakili, J. Isazadefar, K. Kebar, S. Zade, A. Vakili, M. Comparative Analysis of the Effects of Vasopressin and Norepinephrine on the Renal Function in Patients Undergoing CABG.: 10.5812/ircmj.67026; 2018.
52. Jan MY, Moe SM, Adebisi O, Chen J, Powelson J, Burney HN, et al. Vasopressin for Post-kidney Transplant Hypotension. *Kidney Int Rep*. 2022;7(6):1364-76.
53. Verma I, Beelwal P, Verma C, C. V. Hemodynamic Effects of Prophylactic Administration of Vasopressin in Patients Undergoing Off Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized Control Double Blind Interventional Study.: *Arch Anesth & Crit Care*.; 2022.
54. Elgebaly AS, Sabry M. Infusion of low-dose vasopressin improves left ventricular function during separation from cardiopulmonary bypass: a double-blind randomized study. *Ann Card Anaesth*. 2012;15(2):128-33.
55. Farber MA, Ford PF. Hybrid procedures for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Semin Vasc Surg*. 2009;22(3):140-4.
56. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(2):496-9.

57. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(2):715-23.
58. SMULYAN H, CUDDY RP, EICH RH. HEMODYNAMIC EFFECTS OF PRESSOR AGENTS IN SEPTIC AND MYOCARDIAL INFARCTION SHOCK. *JAMA.* 1964;190:188-94.
59. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993;103(6):1826-31.
60. 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.* 2012;38(6):950-8.
61. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 1997;95(5):1122-5.
62. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(9):524-38.
63. Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, Ishido M, Barberis C, Antaramian A, et al. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature.* 1992;357(6376):333-5.
64. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, Rose EA, Smith CR, Landry DW. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation.* 1997;96(9 Suppl):II-286-90.
65. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation.* 2003;107(18):2313-9.
66. Morales DL, Garrido MJ, Madigan JD, Helman DN, Faber J, Williams MR, et al. A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(3):926-30.
67. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ.* 2005;331(7521):897-900.
68. Lehot JJ. [Vasoplegic syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31 Suppl 1:S18-21.
69. Webb AJ, Seisa MO, Nayfeh T, Wieruszewski PM, Nei SD, Smischney NJ. Vasopressin in vasoplegic shock: A systematic review. *World J Crit Care Med.* 2020;9(5):88-98.