

O USO PRECOCE DE NORADRENALINA NO CHOQUE SÉPTICO: IMPACTO NA RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA E DESFECHOS CLÍNICOS

EARLY NOREPINEPHRINE USE IN SEPTIC SHOCK: IMPACT ON HEMODYNAMIC RESUSCITATION AND CLINICAL OUTCOMES

EL USO PRECOZ DE NORADRENALINA EN EL SHOCK SÉPTICO: IMPACTO EN LA RESUCITACIÓN HEMODINÁMICA Y LOS DESENLACES CLÍNICOS

Juan Pedro Filuszteck Ramos¹
Amanda Filuszteck Ramos²
Helena Durães Izidoro Lima Auad³
Juliano Martins de Marins⁴
Andressa da Silva Melo⁵
Marcelo Campos Peixoto⁶
Maria Luiza Freixo Temtemples⁷
Ramon Fraga de Souza Lima⁸

RESUMO: Este trabalho teve como objetivo analisar, à luz da literatura recente, os efeitos do uso precoce de noradrenalina no choque séptico sobre a ressuscitação hemodinâmica e os desfechos clínicos. Trata-se de uma busca nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO entre 2016 e 2026. A análise foi temática e contemplou ensaios clínicos, estudos observacionais, análises com escore de propensão, revisões sistemáticas, meta-análises e protocolos de ensaios, 27 estudos foram incluídos na síntese final. Os resultados sugerem que a noradrenalina iniciada precocemente está associada a melhor controle do choque nas primeiras horas, menor volume de fluidos administrado, maior rapidez para atingir a meta de pressão arterial média e, em algumas sínteses, redução de mortalidade. Estudos mecanísticos indicam que o fármaco pode também favorecer a função sistólica e a eficiência da ressuscitação, enquanto estudos de implementação mostram viabilidade do uso periférico ou em acesso de médio calibre em cenários selecionados. Ainda assim, a evidência permanece heterogênea, com variação nas definições de início precoce e forte influência das cointervenções. Como conclusão, o uso precoce de noradrenalina se mostra fisiologicamente plausível e clinicamente promissor, sobretudo quando integrado a uma avaliação dinâmica da perfusão e da responsividade a fluidos. No entanto, a decisão deve permanecer individualizada, pois a certeza global da evidência ainda não é definitiva.

Palavras-chave: Choque séptico. Noradrenalina. Administração precoce.

¹ Aluno, Universidade de Vassouras.

² Aluna, Universidade de Vassouras.

³ Aluno, Universidade de Vassouras.

⁴ Aluno, Universidade de Vassouras.

⁵ Aluna, Universidade de Vassouras.

⁶ Aluno, Universidade de Vassouras.

⁷ Aluna, Universidade de Vassouras.

⁸ Professor Orientador - Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: The early use of norepinephrine in the management of septic shock has been widely considered a strategy to improve clinical outcomes. This study aimed to analyze, in light of recent literature, the effects of early norepinephrine administration in septic shock on hemodynamic resuscitation and clinical outcomes. This is a literature search conducted in the PubMed, Virtual Health Library, and SciELO databases between 2016 and 2026. The analysis was thematic and included clinical trials, observational studies, propensity score analyses, systematic reviews, meta-analyses, and trial protocols; a total of 27 studies were included in the final synthesis. The results suggest that early initiation of norepinephrine is associated with improved shock control in the first hours, lower fluid volume administration, faster achievement of mean arterial pressure targets, and, in some analyses, reduced mortality. Mechanistic studies indicate that the drug may also enhance systolic function and the efficiency of resuscitation, while implementation studies demonstrate the feasibility of peripheral or midline administration in selected settings. Nevertheless, the evidence remains heterogeneous, with variability in the definition of early initiation and a strong influence of co-interventions. In conclusion, early norepinephrine use appears physiologically plausible and clinically promising, particularly when integrated with dynamic assessment of perfusion and fluid responsiveness. However, the decision should remain individualized, as the overall certainty of the evidence is not yet definitive.

Keywords: Septic shock. Norepinephrine. Early administration.

RESUMEN: El uso precoz de la noradrenalina en el manejo del choque séptico ha sido ampliamente considerado como una estrategia para mejorar los desenlaces clínicos. Este estudio tuvo como objetivo analizar, a la luz de la literatura reciente, los efectos de la administración temprana de noradrenalina en el choque séptico sobre la resucitación hemodinámica y los desenlaces clínicos. Se trata de una búsqueda en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud y SciELO entre 2016 y 2026. El análisis fue temático e incluyó ensayos clínicos, estudios observacionales, análisis con puntaje de propensión, revisiones sistemáticas, metaanálisis y protocolos de ensayos; un total de 27 estudios fueron incluidos en la síntesis final. Los resultados sugieren que el inicio precoz de la noradrenalina se asocia con un mejor control del choque en las primeras horas, menor volumen de fluidos administrados, mayor rapidez para alcanzar la meta de presión arterial media y, en algunos análisis, reducción de la mortalidad. Estudios mecanísticos indican que el fármaco también puede favorecer la función sistólica y la eficiencia de la resucitación, mientras que estudios de implementación muestran la viabilidad del uso periférico o en accesos de calibre medio en escenarios seleccionados. Sin embargo, la evidencia sigue siendo heterogénea, con variabilidad en la definición de inicio precoz y una fuerte influencia de las cointervenciones. Como conclusión, el uso precoz de la noradrenalina se muestra fisiológicamente plausible y clínicamente prometedor, especialmente cuando se integra con una evaluación dinámica de la perfusión y de la respuesta a fluidos. No obstante, la decisión debe seguir siendo individualizada, ya que la certeza global de la evidencia aún no es definitiva.

Palabras clave: Choque séptico. Noradrenalina. Administración precoz.

INTRODUÇÃO

O choque séptico permanece entre as síndromes críticas mais desafiadoras da medicina contemporânea, em razão da rápida progressão para hipoperfusão tecidual, disfunção orgânica

e elevada mortalidade. Estudos demonstram que a exposição prolongada à hipotensão está diretamente associada a piores desfechos, incluindo maior mortalidade e disfunção orgânica persistente (Roberts RJ et al., 2020; Udy AA et al., 2019; Dargent A et al., 2018). Nesse contexto, a ressuscitação inicial tem sido tradicionalmente baseada na reposição volêmica e no uso de vasopressores, embora a sequência e o momento ideal dessas intervenções permaneçam objeto de debate (Cioccaari L et al., 2021).

A noradrenalina consolidou-se como vasopressor de primeira linha no manejo do choque séptico, sobretudo por sua capacidade de restaurar a pressão arterial média com perfil hemodinâmico favorável e menor risco de eventos adversos em comparação a outros agentes (Messina A et al., 2021; Hammond DA et al., 2019). Entretanto, mais recentemente, a discussão tem se deslocado do “qual fármaco utilizar” para o “quando iniciar”, uma vez que o atraso na correção da vasoplegia pode perpetuar a hipoperfusão, enquanto a administração excessiva de fluidos está associada a sobrecarga hídrica e pior prognóstico (Ospina-tascon GA et al., 2020; Jouffroy R et al., 2022).

A hipótese do uso precoce de noradrenalina ganhou força a partir de estudos que demonstraram benefícios potenciais na fase inicial da ressuscitação. O ensaio clínico conduzido por PERMPIKUL C et al. (2019) evidenciou que a introdução precoce do vasopressor está associada a um controle mais rápido da pressão arterial e menor necessidade de reposição volêmica. De forma complementar, análises observacionais e estudos com escore de propensão também apontam para redução do tempo de hipotensão e possível impacto em desfechos clínicos, incluindo mortalidade (Ospina-Tascon GA et al., 2020; Li Y et al., 2025). Além disso, meta-análises recentes reforçam essa tendência ao sugerirem benefícios consistentes do início precoce, ainda que com heterogeneidade metodológica relevante entre os estudos (Shi R et al., 2025; Ahn C et al., 2024; Manafa CC et al., 2025).

Outro aspecto que tem ampliado o interesse pelo tema diz respeito aos mecanismos fisiológicos da noradrenalina além da vasoconstrição. Estudos mecanísticos demonstram que, na fase precoce do choque séptico, o fármaco pode exercer efeito inotrópico, contribuindo para melhora da função sistólica e da eficiência da ressuscitação (Hamazaoui et al., 2018). Paralelamente, evidências emergentes indicam que a administração precoce pode ser viável em diferentes cenários assistenciais, incluindo o uso periférico ou em acessos de médio calibre, ampliando sua aplicabilidade clínica (Munroe ES et al., 2024; Karlsson H et al., 2024).

Apesar dos avanços, a literatura ainda apresenta lacunas importantes, especialmente

quanto à definição precisa de “início precoce”, à influência das cointervenções e à generalização dos resultados entre diferentes populações. Nesse sentido, protocolos recentes de ensaios clínicos em andamento reforçam que a questão ainda não está completamente resolvida e permanece como prioridade de investigação (Kalamar Z et al., 2025; Trifi A et al., 2024; Howe BD et al., 2025).

Diante desse cenário, esta revisão sistemática teve como objetivo sintetizar criticamente as evidências sobre o uso precoce de noradrenalina no choque séptico, discutindo seu impacto na ressuscitação hemodinâmica, nos desfechos clínicos e na aplicabilidade prática em diferentes contextos assistenciais.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, estruturada segundo os princípios do PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e organizada a partir do fluxograma de seleção informado. A busca contemplou as bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO, com foco em estudos publicados entre 2016 e 2026 sobre manejo do choque séptico e início precoce de noradrenalina.

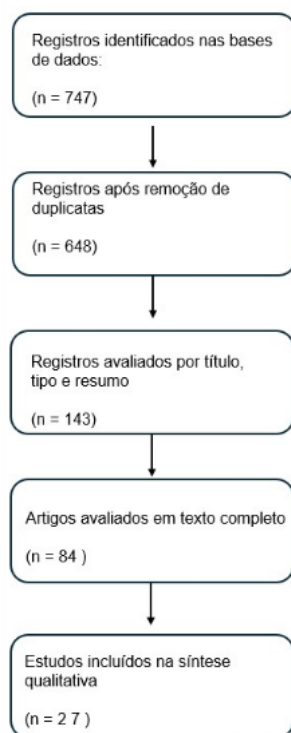
Foram utilizados descritores controlados do MeSH (Medical Subject Headings) e do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados com operadores booleanos. A estratégia principal foi: (“Septic Shock”) AND (“Vasopressors OR Norepinephrine”) AND (“Early administration”).

Foram considerados elegíveis estudos clínicos randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, análises com escore de propensão, revisões sistemáticas, meta-análises e protocolos de ensaios clínicos que abordassem o tempo de início da noradrenalina, seus efeitos hemodinâmicos, a necessidade de fluidos, os desfechos clínicos e a segurança do uso. Foram excluídos registros duplicados e publicações sem aderência ao tema central.

No total, 747 registros foram identificados, 648 permaneceram após remoção de duplicados. Foram excluídos 505 por não atenderem os critérios, 143 foram avaliados por títulos e resumos. 84 textos completos foram avaliados na íntegra e 27 estudos compuseram a síntese final.

A extração dos achados foi realizada de forma descritiva e temática, com agrupamento dos estudos em cinco eixos analíticos: controle hemodinâmico inicial, impacto em mortalidade e desfechos clínicos, efeitos sobre função cardíaca e balanço hídrico, viabilidade de implementação em cenários assistenciais e direções de pesquisa em andamento.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos estudos segundo o modelo PRISMA



Fonte: Elaborado pelos próprios autores (2026).

RESULTADOS

Os 27 estudos incluídos foram heterogêneos quanto ao delineamento, ao cenário clínico e à definição de início precoce. De modo geral, a produção científica concentrou-se em unidades de emergência e terapia intensiva, com predominância de estudos observacionais, ensaios clínicos e sínteses secundárias. Os achados puderam ser organizados em cinco eixos complementares, apresentados na Tabela 1.

No que se refere aos parâmetros hemodinâmicos, os achados convergem para um melhor controle inicial do choque nos pacientes que receberam noradrenalina precocemente. Observou-se maior rapidez para atingir a meta de pressão arterial média, redução do tempo de hipotensão e menor necessidade de escalonamento de vasopressores em comparação com estratégias tardias (Permpikul et al. 2019; Ospina-Tascon GA et al., 2020; Li Y et al., 2025). Além disso, alguns estudos demonstraram menor variabilidade hemodinâmica nas primeiras horas de ressuscitação nesses pacientes (Lim SY et al., 2025).

Outro aspecto consistentemente relatado foi a redução do volume de fluidos administrados. Pacientes submetidos à estratégia de início precoce de noradrenalina receberam

menores volumes cumulativos de cristaloides durante as primeiras 6 a 24 horas, sugerindo um possível efeito poupador de fluidos (Ospina-Tascon GA et al., 2020; Shi R et al., 2025). Essa redução foi associada, em alguns estudos, a menor incidência de sobrecarga hídrica e menor necessidade de intervenções relacionadas a complicações do excesso de volume (Cioccarri L et al., 2021).

Em relação aos desfechos clínicos, os resultados foram mais heterogêneos. Parte dos estudos demonstrou associação entre o uso precoce de noradrenalina e redução da mortalidade hospitalar ou em 28 dias (Permpikul et al. 2019; Jouffroy R et al., 2022; Shi R et al., 2025). Entretanto, outros estudos não identificaram diferença estatisticamente significativa, embora tenham observado tendência favorável ao grupo de início precoce (Ahn C et al., 2024; Manafa CC et al., 2025). De forma semelhante, alguns trabalhos apontaram redução no tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e menor duração de suporte vasopressor (Li Y et al., 2025).

No âmbito dos efeitos fisiológicos, estudos mecanísticos evidenciaram que a noradrenalina pode exercer influência além da vasoconstrição periférica, incluindo melhora da função cardíaca sistólica e otimização da perfusão tecidual (Hamzaoui O et al., 2018). Esses achados foram mais evidentes quando o fármaco foi introduzido em fases iniciais do choque séptico.

Adicionalmente, estudos de implementação clínica demonstraram a viabilidade e segurança do uso precoce de noradrenalina em diferentes contextos assistenciais, incluindo administração periférica e em cateteres de médio calibre, sem aumento significativo de complicações locais quando protocolos adequados são seguidos (Munroe ES et al., 2024; Karlsson H et al., 2024; Messina A et al., 2021).

Por fim, protocolos de ensaios clínicos recentes identificados nesta revisão indicam que a estratégia de uso precoce de vasopressores continua sendo alvo de investigação, com foco na definição do momento ideal de início e na combinação com outras intervenções terapêuticas (Kalamar Z et al., 2025; Trifi A et al., 2024; Howe BD et al., 2025).

Tabela 1: Síntese temática dos estudos incluídos na revisão sobre uso precoce de noradrenalina no choque séptico.

Eixo temático	Estudos representativos	Síntese dos achados
Controle hemodinâmico inicial	CENSER [23]; análise de escore de propensão [5]; Ahn C et al. [16]	Início precoce associado a controle mais rápido do choque, menor tempo para meta de PAM e menor volume de fluidos nas primeiras horas.

Desfechos clínicos e mortalidade	CENSER [23]; Shi R et al. [11]; Manafa CC et al. [13]; Li Y et al. [12]	As sínteses sugerem possível redução de mortalidade, mas a heterogeneidade e a análise sequencial indicam que a certeza ainda é incompleta.
Função cardíaca e fisiologia	Hamzaoui et al. [26]; CLOVERS-STEM [1]	A noradrenalina precoce pode melhorar a função sistólica em fase inicial do choque, embora nem todas as análises de curto prazo tenham confirmado esse efeito.
Viabilidade de implementação	Karlsson et al. [4]; Munroe et al. [17]; Messina et al. [21]	A administração periférica ou por midline mostrou-se factível em cenários selecionados, ampliando a possibilidade de início mais rápido.
Pesquisa em andamento e terapia adjuvante	TRICYCLE [2]; EA-NE-S-TUN [6]; ARISE FLUIDS [7]; vasopressina e dobutamina [10,24]	Protocolos atuais mostram que a pergunta continua aberta e que a noradrenalina costuma ser a base da estratégia, com adjuvantes conforme o perfil hemodinâmico.

Fonte: elaboração própria, com base nos estudos incluídos na revisão, 2026.

DISCUSSÃO

7

A interpretação conjunta dos estudos sugere que o uso precoce de noradrenalina não deve ser compreendido apenas como uma intervenção para substituir fluidos, mas como uma estratégia de estabilização hemodinâmica integrada à ressuscitação. O maior valor clínico da noradrenalina precoce parece estar em encurtar o período de hipotensão, reduzir a dependência de grandes volumes volêmicos e permitir que a meta de perfusão seja alcançada mais rapidamente, sobretudo nos pacientes em vasoplegia mais evidente (Ospina-Tascon GA et al., 2020; Shi R et al., 2025; Ahn C et al., 2024; Permpikul C et al. 2019).

O ensaio CENSER mostrou aumento expressivo do controle do choque em 6 horas com o início precoce da noradrenalina, além de menor incidência de edema pulmonar cardiogênico e de arritmia nova, embora sem diferença estatisticamente significativa em mortalidade em 28 dias (Permpikul C et al. 2019). Esse achado é importante porque desloca a discussão da simples comparação entre fármaco e fluido para a noção de tempo terapêutico: quanto maior o atraso no vasopressor, maior tende a ser a exposição do paciente a hipotensão e a volume ineficaz.

Os estudos mecanísticos reforçam essa hipótese. Em fase inicial do choque séptico, a noradrenalina foi associada à melhora da função sistólica, com aumento de parâmetros

ecocardiográficos de contratilidade e desempenho cardíaco (Hamzaoui et al. 2018). Em termos fisiológicos, isso sugere que o vasopressor pode favorecer não só a pressão arterial, mas também o retorno venoso e a efetividade da ressuscitação, contrariando a visão simplificada de que seu efeito se limita à vasoconstrição.

Os estudos observacionais e as análises com ajuste por escore de propensão também apontam para benefício clínico quando a noradrenalina é iniciada muito precocemente (Ospina-Tascón GA et al. 2020). Em conjunto, as análises mais recentes indicam associação entre início precoce e menor mortalidade, menor volume de fluidos nas primeiras horas e tempo mais curto para atingir a pressão arterial média-alvo. Ainda assim, os próprios autores dessas sínteses ressaltam a necessidade de novos ensaios randomizados, porque a análise sequencial da informação ainda não encerra a incerteza causal (Shi R et al. 2025).

A aplicabilidade prática dessa estratégia ganhou força com estudos que demonstraram viabilidade de administração periférica ou por cateter de via intermediária em cenários selecionados, com taxas aceitáveis de complicações. Essa informação é particularmente relevante em serviços onde a demora para obter acesso venoso central poderia adiar o início do vasopressor. Além disso, protocolos recentes, como TRICYCLE, EA-NE-S-TUN e ARISE FLUIDS, mostram que a comunidade científica segue buscando uma definição mais precisa de qual combinação entre fluido e vasopressor é mais segura e eficaz no momento inicial do choque (Kalamar Ž et al. 2025; Trifi A et al., 2024; Howe BD et al., 2025).

Outro aspecto importante é que a evidência não é uniforme. O estudo CLOVERS-STEM observou ausência de associação entre a estratégia de fluidos ou vasopressores e mudanças de curto prazo na função cardíaca em um subconjunto de pacientes, o que sugere que parte dos efeitos depende de subgrupos fisiológicos e do tempo de observação (Lanspa et al. 2024). De modo semelhante, análises sobre vasopressores adjuvantes, como vasopressina e dobutamina, indicam que a noradrenalina continua sendo a base da ressuscitação, mas pode precisar de complementação em perfis hemodinâmicos específicos (White KC et al. 2025; Hammond DA et al. 2019.)

LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Do ponto de vista prático, uma agenda de pesquisa útil deve comparar estratégias de início muito precoce em subgrupos bem definidos, avaliar segurança em diferentes vias de administração e incorporar desfechos funcionais além da mortalidade, como tempo livre de

ventilação mecânica, necessidade de diálise e recuperação orgânica. Em um campo em que a decisão precisa ser rápida, a combinação entre prudência clínica e melhor precisão metodológica parece ser o caminho mais promissor.

Além disso, parte expressiva da evidência disponível é observacional, sujeita a confusão residual e viés de indicação. Estudos mais graves tendem a receber noradrenalina mais cedo ou mais intensamente, o que pode superestimar ou subestimar os benefícios reais da intervenção. Protocolos em andamento e ensaios multicêntricos devem priorizar critérios clínicos mais homogêneos, desfechos centrais orientados ao paciente e estratificação por perfis fisiológicos, incluindo perfusão periférica, lactato inicial e resposta a desafio volêmico.

CONCLUSÃO

O conjunto das evidências indica que a noradrenalina precoce é uma estratégia clinicamente promissora para o manejo do choque séptico, sobretudo por favorecer controle hemodinâmico mais rápido, reduzir a carga de fluidos e potencialmente melhorar desfechos relevantes. Seu uso, entretanto, não deve ser entendido como conduta isolada nem padronizada para todos os pacientes.

Esta revisão reúne estudos com desenhos muito distintos, o que amplia a abrangência da síntese, mas também limita a comparação direta entre os achados. As definições de “uso precoce” variaram entre os trabalhos, assim como o momento de início, o grau de hipovolemia inicial, a estratégia de fluidos e o emprego simultâneo de outros vasopressores. Essa heterogeneidade reduz a possibilidade de afirmar um ponto de corte universal para o início da noradrenalina.

A decisão terapêutica precisa considerar o estado volêmico, a responsividade a fluidos, a perfusão periférica, a função cardíaca e o contexto assistencial. Em síntese, a noradrenalina precoce parece mais útil quando integrada a uma ressuscitação guiada por perfusão e por avaliação dinâmica, com vigilância para evitar tanto a hipotensão prolongada quanto a sobrecarga hídrica. Novos ensaios randomizados, com critérios uniformes de início precoce, são necessários para definir com maior segurança quais pacientes realmente se beneficiam mais dessa abordagem.

REFERÊNCIAS

Lanspa MJ, Khan A, Lyons PG, Gong MN, Naqvi AA, Dugar S, Duggal A, Johnson NJ, Schoeneck JH, Smith L, Bose S, Shapiro NI, Shvilkina T, Groat D, Jacobs JR, Olsen TD, Cannavina S, Knox DB, Hirshberg EL, Self WH, Brown SM. Crystalloid Liberal or

Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis-Study of Treatment's Echocardiographic Mechanisms (CLOVERS-STEM). *Crit Care Explor.* 2024 Dec 9;6(12):e1182. doi: 10.1097/CCE.0000000000001182. PMID: 39652431; PMCID: PMC11631020.

Kalamar Ž, Gorenjak M, Landoni G, Markota A. Early multimodal vasopressor strategy in septic shock (TRICYCLE)-Study protocol for a randomized controlled clinical trial. *PLoS One.* 2025 Aug 29;20(8):e0331304. doi: 10.1371/journal.pone.0331304. PMID: 40880376; PMCID: PMC12396702.

Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, Monnet X, Trouiller P, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth.* 2018 Mar;120(3):517-524. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.065. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29452808.

Karlsson H, Afrasiabi A, Ohlsson M, Månsson V, Hartman H, Torisson G. Treating shock with norepinephrine administered in midline catheters in an intermediary care unit: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2024 Dec 30;14(12):e091311. doi: 10.1136/bmjopen-2024-091311. PMID: 39806688; PMCID: PMC11683991.

Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, Quiñones E, Ruiz-Yucuma JE, Aldana JL, Teboul JL, Cavalcanti AB, De Backer D, Bakker J. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care.* 2020 Feb 14;24(1):52. doi: 10.1186/s13054-020-2756-3. PMID: 32059682; PMCID: PMC7023737.

Trifi A, Abdellatif S, Mehdi A, Messaoud L, Seghir E, Mrad N, Ben Khelil J, Ben Ismail K, Merhaben T, Fradj H, Mokline A, Messaadi AA, Khiari H, Garbaa Y, Borsali Falfoul N, Ennouri E, Toumi R, Boussarsar M, Jaoued O, Atrous S, Ghezala HB, Brahmi N, Trabelsi I, Ghadhoun H, Bradaii S, Bahloul M, Ammar R, Kaaniche FM. Early administration of norepinephrine in sepsis: Multicenter randomized clinical trial (EA-NE-S-TUN) study protocol. *PLoS One.* 2024 Jul 18;19(7):e0307407. doi: 10.1371/journal.pone.0307407. PMID: 39024364; PMCID: PMC11257256.

Howe BD, Macdonald SPJ, Arendts G, Bellomo R, Burcham J, Delaney A, Egerton-Warburton D, Fatovich D, Fraser JF, Higgins A, Jones P, Keijzers G, Milford E, Udy AA, Williams P, Young P, Peake SL. Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation: FLUId or vasopressors In emergency Department Sepsis (ARISE FLUIDS) trial: study protocol. *BMJ Open.* 2025 Jul 20;15(7):e101215. doi: 10.1136/bmjopen-2025-101215. PMID: 40685240; PMCID: PMC12278162.

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.* 2018 May 21;22(1):131. doi: 10.1186/s13054-018-2034-9. PMID: 29784057; PMCID: PMC5961479.

Lim SY, Lee KJ, Jang Y, Lee YJ, Ko RE, Suh GY, Oh DK, Lee SY, Park MH, Lim CM, Park S; Korean Sepsis Alliance (KSA) investigators. Effects of adjunctive dobutamine on outcomes among patients with septic shock: a propensity score matching analysis. *Korean J Intern Med.* 2025 Nov;40(6):990-1001. doi: 10.3904/kjim.2024.432. Epub 2025 Oct 31. PMID: 41223876; PMCID: PMC12611483.

White KC, Costa-Pinto R, Blank S, Whebell S, Quick L, Luke S, Attokaran AG, Garrett P, Ramanan M, Tabah A, Shekar K, Laupland KB, Kumar A, McCullough J, Udy A, Eastwood G, Bellomo R, Chaba A. Effect of early adjunctive vasopressin initiation for septic shock patients: a target trial emulation. *Crit Care*. 2025;29(1):188. PMID: 40355911.

Shi R, Braïk R, Monnet X, Gu WJ, Ospina-Tascon G, Permpikul C, Djebbour M, Soumare A, Agaleridis V, Lai C. Early norepinephrine for patients with septic shock: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care*. 2025;29(1):182. doi: 10.1186/s13054-025-05400-z. PMID: 40329359.

Li Y, Zhang D, Li H, Wang Y, Zhang D. Effect of timing of norepinephrine administration on prognosis of patients with septic shock: a prospective cohort study. *J Intensive Med*. 2025;5(2):160-166. doi: 10.1016/j.jointm.2024.10.002. PMID: 40241840.

Manafa CC, Ekor OE, Akinboboye AC, Okobi OE, Ojukwu G, Ugbo OO, Mochu MU, Isikwei E, Hernandez Borges S, Diaz-Miret M. Early versus delayed norepinephrine initiation in septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *Cureus*. 2025;17(12):e98694. doi: 10.7759/cureus.98694. PMID: 41510425.

Thompson HA, Brinkman HM, Kashani KB, Cole KC, Wittwer ED, Wieruszewski PM. Early high-dose vasopressors in refractory septic shock: a cohort study. *J Crit Care*. 2025;86:155004. doi: 10.1016/j.jcrc.2024.155004. PMID: 39675155.

Lanspa MJ, Khan A, Lyons PG, Gong MN, Naqvi AA, Dugar S, Duggal A, Johnson NJ, Schoeneck JH, Smith L, Bose S, Shapiro NI, Shvilkina T, Groat D, Jacobs JR, Olsen TD, Cannavina S, Knox DB, Hirshberg EL, Self WH, Brown SM. Crystalloid liberal or vasopressors early resuscitation in sepsis-study of treatment's echocardiographic mechanisms (CLOVERS-STEM). *Crit Care Explor*. 2024;6(12):e1182. doi: 10.1097/CCE.0000000000001182. PMID: 39652431.

Ahn C, Yu G, Shin TG, Cho Y, Park S, Suh GY. Comparison of early and late norepinephrine administration in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2024;166(6):1417-1430. doi: 10.1016/j.chest.2024.07.012. PMID: 38972348.

Munroe ES, Heath ME, Eteer M, Gershengorn HB, Horowitz JK, Jones J, Kaatz S, Kakazu MT, McLaughlin E, Flanders SA, Prescott HC. Use and outcomes of peripheral vasopressors in early sepsis-induced hypotension across Michigan hospitals: a retrospective cohort study. *Chest*. 2024;165(4):847-857. doi: 10.1016/j.chest.2023.10.024. PMID: 37898185.

Kim DS, Park JE, Hwang SY, Jeong D, Lee GT, Kim T, Lee SU, Yoon H, Cha WC, Sim MS, Jo IJ, Shin TG. Prediction of vasopressor requirement among hypotensive patients with suspected infection: usefulness of diastolic shock index and lactate. *Clin Exp Emerg Med*. 2022;9(3):176-186. doi: 10.15441/ceem.21.131. PMID: 36164800.

Jouffroy R, Hajjar A, Gilbert B, Tourtier JP, Bloch-Laine E, Ecollan P, Boularan J, Bounes V, Vivien B, Gueye PN. Prehospital norepinephrine administration reduces 30-day mortality among septic shock patients. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):345. doi: 10.1186/s12879-022-07329-7. PMID: 35387608.

Cioccari L, Jakob SM, Takala J. Should vasopressors be started early in septic shock? *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(5):683-688. doi: 10.1055/s-0041-1733793. PMID: 34544185.

Messina A, Milani A, Morengi E, Costantini E, Brusa S, Negri K, Alberio D, Leoncini O, Paiardi S, Voza A, Cecconi M. Norepinephrine infusion in the emergency department in septic shock patients: a retrospective 2-years safety report and outcome analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):571. doi: 10.3390/ijerph18020571. PMID: 33478004.

Roberts RJ, Miano TA, Hammond DA, Patel GP, Chen JT, Phillips KM, Lopez N, Kashani K, Qadir N, Cairns CB, Mathews K, Park P, Khan A, Gilmore JF, Brown ART, Tsuei B, Handzel M, Chang AL, Duggal A, Lanspa M, Herbert JT, Martinez A, Tonna J, Ammar MA, Nazer LH, Heavner M, Pender E, Chambers L, Kenes MT, Kaufman D, Downey A, Brown B, Chaykosky D, Wolff A, Smith M, Nault K, Gong MN, Sevransky JE, Lat I. Evaluation of vasopressor exposure and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2020;48(10):1445-1453. doi: 10.1097/CCM.0000000000004512. PMID: 32706559.

Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER): a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097-1105. doi: 10.1164/rccm.201806-1144OC. PMID: 30704260.

Hammond DA, Cullen J, Painter JT, McCain K, Clem OA, Brotherton AL, Chopra D, Meena N. Efficacy and safety of the early addition of vasopressin to norepinephrine in septic shock. *J Intensive Care Med*. 2019;34(11-12):910-916. doi: 10.1177/0885066617726884. PMID: 28820036.

Udy AA, Finnis M, Jones D, Delaney A, Macdonald S, Bellomo R, Peake SL. Incidence, patient characteristics, mode of drug delivery, and outcomes of septic shock patients treated with vasopressors in the ARISE trial. *Shock*. 2019;52(4):400-407. doi: 10.1097/SHK.0000000000001243. PMID: 30379749.

Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, Monnet X, Trouiller P, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth*. 2018;120(3):517-524. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.065. PMID: 29452808.

Dargent A, Nguyen M, Fournel I, Bourredjem A, Charles PE, Quenot JP. Vasopressor cumulative dose requirement and risk of early death during septic shock: an analysis from the EPISS cohort. *Shock*. 2018;49(6):625-630. doi: 10.1097/SHK.0000000000001002. PMID: 29040212.