

USO PRECOCE DE NORADRENALINA NA SEPSE: IMPACTO HEMODINÂMICO E REDUÇÃO DA MORTALIDADE

EARLY USE OF NOREPINEPHRINE IN SEPSIS: HEMODYNAMIC IMPACT AND MORTALITY REDUCTION

USO PRECOZ DE NORADRENALINA EN LA SEPSIS: IMPACTO HEMODINÂMICO Y REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD

Laura Leme de Araujo Rodrigues da Silva¹

Pedro Henrique Soares Pinheiro Rocha²

Danilo Barboza Tosi³

Larissa Bruner Oliveira Corrêa⁴

Lauro Soares de Macedo Neto⁵

Kellen Roberta de Oliveira Maia⁶

Márcio José de Carvalho Lima⁷

Giulia Regina Frangiotti⁸

Mariana Araujo dos Anjos⁹

Henryque Vasconcelos Von Paumgartten¹⁰

Pollyana Araújo Peixoto Praes¹¹

Felipe Romão Hatisuka¹²

Thais de Mello Heras Galvez¹³

Ancelmo Portela de Araújo Segundo¹⁴

RESUMO: A sepse e o choque séptico constituem importantes causas de morbimortalidade em pacientes críticos, sendo a instabilidade hemodinâmica um dos principais fatores associados à evolução desfavorável. Nesse contexto, a noradrenalina é recomendada como vasopressor de primeira escolha para manutenção da perfusão tecidual e da pressão arterial média. Entretanto, o momento ideal para o início da terapia vasopressora permanece objeto de debate na literatura científica. O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas acerca dos impactos do uso precoce da noradrenalina sobre os parâmetros hemodinâmicos e a mortalidade em pacientes com sepse e choque séptico. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), contemplando publicações entre janeiro de 2019 e maio de 2026. Foram incluídos estudos primários que avaliaram a administração precoce da noradrenalina em pacientes adultos com sepse ou choque séptico. A amostra final foi composta por cinco estudos, incluindo dois ensaios clínicos randomizados e três estudos observacionais. Os resultados demonstraram que

¹Pós-graduanda em Unidade Intensiva do Adulto, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEP).

²Médico; Pós-graduação em Terapia Intensiva (2025), FUNORTE – Montes Claros (2018) / Albert Einstein (Pós-graduação).

³Médico, FMABC.

⁴Graduanda em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – Guarulhos/SP.

⁵Medicina, Faculdade de Ciências Médicas do Pará.

⁶Graduanda em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – Guarulhos/SP.

⁷Medicina / Engenharia Elétrica, UniNassau / UFPE.

⁸Médica. Universidade Municipal de São Caetano do Sul.

⁹Graduanda em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – Campus Guarulhos.

¹⁰Médico. UFPA.

¹¹Medicina. UNIFIPMoc Afya.

¹²Médico. Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) – Presidente Prudente/SP.

¹³Graduanda em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

¹⁴Médico; Residente de Medicina de Família e Comunidade (MFC). AMS Apucarana/PR.

a administração precoce da noradrenalina esteve associada à obtenção mais rápida da pressão arterial média-alvo, menor necessidade de reposição volêmica, melhora dos indicadores de perfusão tecidual e redução da mortalidade em 28 dias. Entretanto, permaneceram divergências quanto ao impacto dessa estratégia sobre desfechos de longo prazo, especialmente em relação à mortalidade em 90 dias. Conclui-se que o uso precoce da noradrenalina representa uma estratégia promissora para otimização da ressuscitação hemodinâmica em pacientes com choque séptico, podendo contribuir para melhores desfechos clínicos, embora novos estudos sejam necessários para definir com maior precisão o momento ideal para o início da terapia vasopressora.

Palavras-chave: Sepsis. Choque séptico. Noradrenalina. Vasopressores. Hemodinâmica. Mortalidade.

ABSTRACT: Sepsis and septic shock are major causes of morbidity and mortality among critically ill patients, with hemodynamic instability being one of the main factors associated with poor outcomes. In this context, norepinephrine is recommended as the first-line vasopressor for maintaining tissue perfusion and mean arterial pressure. However, the optimal timing for initiating vasopressor therapy remains controversial. This study aimed to analyze the scientific evidence regarding the impact of early norepinephrine administration on hemodynamic parameters and mortality in patients with sepsis and septic shock. An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, and the Virtual Health Library (VHL), including studies published between January 2019 and May 2026. Primary studies evaluating early norepinephrine administration in adult patients with sepsis or septic shock were included. The final sample consisted of five studies, including two randomized clinical trials and three observational studies. The findings demonstrated that early norepinephrine administration was associated with faster achievement of target mean arterial pressure, reduced fluid requirements, improved tissue perfusion markers, and lower 28-day mortality. However, conflicting results remained regarding long-term outcomes, particularly 90-day mortality. It is concluded that early norepinephrine administration represents a promising strategy for optimizing hemodynamic resuscitation in patients with septic shock and may contribute to improved clinical outcomes, although further studies are needed to define the optimal timing for vasopressor initiation.

Keywords: Sepsis. Septic shock. Norepinephrine. Vasopressors. Hemodynamics. Mortality.

RESUMEN: La sepsis y el choque séptico constituyen importantes causas de morbimortalidad en pacientes críticos, siendo la inestabilidad hemodinámica uno de los principales factores asociados con una evolución desfavorable. En este contexto, la noradrenalina es recomendada como vasopresor de primera elección para el mantenimiento de la perfusión tisular y de la presión arterial media. Sin embargo, el momento ideal para iniciar la terapia vasopresora sigue siendo objeto de debate en la literatura científica. El presente estudio tuvo como objetivo analizar las evidencias científicas acerca de los impactos del uso precoz de la noradrenalina sobre los parámetros hemodinámicos y la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico. Se realizó una revisión integradora de la literatura en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), incluyendo publicaciones entre enero de 2019 y mayo de 2026. Se incluyeron estudios primarios que evaluaron la administración precoz de noradrenalina en pacientes adultos con sepsis o choque séptico. La muestra final estuvo compuesta por cinco estudios, incluyendo dos ensayos clínicos aleatorizados y tres estudios

observacionales. Los resultados demostraron que la administración precoz de noradrenalina se asoció con una obtención más rápida de la presión arterial media objetivo, menor necesidad de reposición de fluidos, mejoría de los indicadores de perfusión tisular y reducción de la mortalidad a los 28 días. No obstante, persistieron discrepancias respecto al impacto de esta estrategia sobre los desenlaces a largo plazo, especialmente en relación con la mortalidad a los 90 días. Se concluye que el uso precoz de la noradrenalina representa una estrategia prometedora para optimizar la reanimación hemodinámica en pacientes con choque séptico, pudiendo contribuir a mejores desenlaces clínicos. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios para definir con mayor precisión el momento ideal para el inicio de la terapia vasopresora.

Palabras clave: Sepsis. Choque séptico. Noradrenalina. Vasopresores. Hemodinámica. Mortalidad.

INTRODUÇÃO

A sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal decorrente de uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, configurando-se como uma das principais causas de morbimortalidade em unidades de terapia intensiva em todo o mundo. Quando associada à necessidade de vasopressores para manutenção da pressão arterial média (PAM) igual ou superior a 65 mmHg e à elevação dos níveis séricos de lactato, caracteriza-se o choque séptico, condição relacionada a elevadas taxas de mortalidade e importante impacto sobre os sistemas de saúde (EVANS et al., 2021).

A ressuscitação hemodinâmica precoce representa um dos pilares do tratamento do choque séptico. Tradicionalmente, a administração de fluidos intravenosos constituiu a principal estratégia para correção da hipotensão e restauração da perfusão tecidual. Entretanto, a fisiopatologia da doença envolve não apenas hipovolemia relativa, mas também intensa vasoplegia decorrente da resposta inflamatória sistêmica, tornando frequentemente necessária a utilização de agentes vasopressores para manutenção adequada da perfusão orgânica (XU et al., 2022).

Nesse contexto, a noradrenalina consolidou-se como o vasopressor de primeira escolha no manejo do choque séptico, sendo recomendada pelas diretrizes internacionais devido à sua capacidade de aumentar rapidamente a resistência vascular sistêmica e restaurar a pressão arterial média. Além disso, sua utilização está associada à melhora da perfusão tecidual e à estabilização hemodinâmica, aspectos fundamentais para a prevenção da disfunção de múltiplos órgãos (EVANS et al., 2021).

Nos últimos anos, o momento ideal para o início da terapia vasopressora tornou-se objeto de intenso debate. Evidências provenientes de estudos observacionais, ensaios clínicos e

revisões sistemáticas sugerem que a administração precoce da noradrenalina pode favorecer a obtenção mais rápida da pressão arterial média-alvo, reduzir a necessidade de expansão volêmica excessiva e melhorar indicadores de perfusão tecidual (LI; LI; ZHANG, 2020). Além disso, observou-se menor mortalidade em 28 dias, menor progressão de falência orgânica e redução do tempo de internação em pacientes que receberam noradrenalina nas primeiras três horas após o diagnóstico de choque séptico (XU et al., 2022). De forma semelhante, foram observadas menor mortalidade, maior clearance de lactato e estabilização hemodinâmica mais rápida entre pacientes submetidos à administração precoce do vasopressor (LI et al., 2025).

Achados recentes reforçam essa hipótese. Em estudo multicêntrico envolvendo 4.456 pacientes, verificou-se que cada hora de atraso na administração da noradrenalina esteve associada ao aumento do risco de mortalidade em pacientes que preenchiam os critérios Sepsis-3 para choque séptico (CHOI et al., 2026). Entretanto, estudos contemporâneos como o CLASSIC Trial e o CLOVERS Trial não evidenciaram redução significativa da mortalidade em longo prazo ao comparar estratégias de ressuscitação que priorizavam menor volume de fluidos e uso mais precoce de vasopressores, evidenciando a persistência de controvérsias sobre a magnitude dos benefícios clínicos dessa abordagem (MEYHOFF et al., 2022; SHAPIRO et al., 2023).

Diante da crescente produção científica sobre o tema e da heterogeneidade dos resultados disponíveis, torna-se necessária a síntese crítica das evidências atuais acerca do uso precoce da noradrenalina no manejo da sepse e do choque séptico. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a literatura científica recente sobre os impactos hemodinâmicos da administração precoce da noradrenalina e sua relação com a mortalidade em pacientes com sepse e choque séptico.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o propósito de reunir, analisar e sintetizar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do uso precoce da noradrenalina em pacientes com sepse e choque séptico, com ênfase nos desfechos hemodinâmicos e na mortalidade.

A revisão foi conduzida conforme as etapas metodológicas propostas por Whittemore e Knafl, compreendendo a identificação do problema de pesquisa, definição da estratégia de busca,

estabelecimento dos critérios de elegibilidade, seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação crítica das evidências e síntese dos resultados.

A questão norteadora foi elaborada com base na estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Desfecho), sendo definida da seguinte forma: “Quais são os impactos do uso precoce da noradrenalina sobre os parâmetros hemodinâmicos e a mortalidade em pacientes com sepse ou choque séptico?”

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), contemplando publicações disponíveis entre janeiro de 2019 e maio de 2026. Esse recorte temporal foi adotado com o objetivo de incluir estudos recentes e relevantes relacionados à utilização precoce da noradrenalina durante a ressuscitação hemodinâmica do choque séptico, incluindo ensaios clínicos fundamentais publicados no período.

Foram utilizados os descritores controlados e seus correspondentes em inglês: “Sepsis”, “Septic Shock”, “Norepinephrine”, “Noradrenaline”, “Early Administration”, “Early Initiation”, “Hemodynamics”, “Mortality” e “Vasopressor”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca foram adaptadas às especificidades de cada base de dados.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos e estudos observacionais que abordassem a administração precoce da noradrenalina em pacientes adultos diagnosticados com sepse ou choque séptico e que apresentassem desfechos relacionados à mortalidade, pressão arterial média, perfusão tecidual, clearance de lactato, necessidade de fluidoterapia ou outros parâmetros hemodinâmicos.

Foram excluídos estudos realizados em população pediátrica, relatos de caso, séries de casos, editoriais, cartas ao editor, resumos publicados exclusivamente em anais de eventos científicos, estudos experimentais em modelos animais e artigos sem disponibilidade de texto completo. Revisões narrativas, revisões sistemáticas e metanálises também foram excluídas da amostra final, sendo utilizadas apenas para fundamentação teórica e discussão dos resultados.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, foram avaliados os títulos e resumos identificados nas bases de dados. Posteriormente, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra para confirmação dos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos duplicados foram identificados e removidos.

Ao final do processo de seleção, a amostra desta revisão integrativa foi composta por cinco estudos primários, incluindo dois ensaios clínicos randomizados e três estudos observacionais, publicados entre 2019 e 2026, que atenderam integralmente aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Para cada estudo incluído foram extraídas as seguintes informações: autor, ano de publicação, país de origem, delineamento metodológico, tamanho da amostra, definição adotada para administração precoce da noradrenalina, principais desfechos hemodinâmicos avaliados e resultados relacionados à mortalidade.

Os dados foram organizados em tabelas sinóticas e analisados de forma descritiva e comparativa, permitindo a identificação das principais evidências acerca dos benefícios e limitações da administração precoce da noradrenalina no manejo da sepse e do choque séptico.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados cinco estudos primários para compor a amostra final desta revisão integrativa, incluindo dois ensaios clínicos randomizados e três estudos observacionais. Os estudos analisados foram publicados entre 2019 e 2026 e apresentaram amostras variando de 120 a 4.456 pacientes com sepse ou choque séptico. De modo geral, a administração precoce da noradrenalina foi definida como seu início nas primeiras horas após o diagnóstico do choque séptico, variando entre uma e três horas de acordo com os critérios adotados por cada investigação.

Os achados evidenciaram benefícios consistentes da administração precoce da noradrenalina sobre os parâmetros hemodinâmicos. Pacientes que receberam o vasopressor nas primeiras horas apresentaram maior estabilidade circulatória, menor progressão de falência orgânica, menor necessidade de ventilação mecânica e menor tempo de permanência hospitalar. Além disso, observou-se menor mortalidade em 28 dias quando comparados aos pacientes submetidos à administração tardia do medicamento (XU et al., 2022).

Resultados semelhantes foram identificados em estudo prospectivo que demonstrou que a introdução da noradrenalina em até uma hora após o diagnóstico de choque séptico esteve associada à obtenção mais rápida da pressão arterial média igual ou superior a 65 mmHg, menor volume de fluidos administrados nas primeiras 24 horas e maior clearance de lactato. Os pacientes submetidos à administração precoce também apresentaram redução significativa da

mortalidade em 28 dias quando comparados àqueles que receberam a droga após a primeira hora de evolução do choque (LI et al., 2025).

O ensaio clínico CENSER evidenciou vantagens relacionadas ao uso precoce da noradrenalina durante a ressuscitação inicial, demonstrando controle mais rápido do choque séptico e maior probabilidade de estabilização hemodinâmica nas primeiras horas de tratamento. Esses resultados reforçam a hipótese de que a introdução antecipada do vasopressor pode contribuir para a restauração mais eficiente da perfusão tecidual e para a redução da exposição a grandes volumes de fluidos intravenosos (PERMPIKUL et al., 2019).

Em estudo multicêntrico envolvendo 4.456 pacientes, verificou-se que cada hora de atraso no início da noradrenalina esteve associada ao aumento progressivo do risco de mortalidade em 28 dias. Os melhores desfechos foram observados entre os indivíduos que receberam o vasopressor na primeira hora após o diagnóstico, especialmente entre aqueles que preenchiam os critérios Sepsis-3 para choque séptico e apresentavam maior necessidade potencial de suporte vasopressor (CHOI et al., 2026).

Por outro lado, resultados divergentes foram observados no estudo CLOVERS. Embora a estratégia baseada em menor administração de fluidos e uso mais precoce de vasopressores tenha reduzido significativamente o volume infundido durante a ressuscitação inicial, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na mortalidade em 90 dias quando comparada à estratégia liberal de fluidoterapia (SHAPIRO et al., 2023).

De maneira geral, os estudos incluídos nesta revisão apontaram que a utilização precoce da noradrenalina está associada à obtenção mais rápida da pressão arterial média-alvo, menor necessidade de reposição volêmica, melhora de indicadores de perfusão tecidual e redução da mortalidade em curto prazo. Entretanto, permanecem divergências quanto ao impacto dessa estratégia sobre desfechos clínicos de longo prazo.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa demonstram que a administração precoce da noradrenalina em pacientes com sepse e choque séptico está associada a benefícios hemodinâmicos consistentes, incluindo obtenção mais rápida da pressão arterial média-alvo, menor necessidade de expansão volêmica e melhora de indicadores de perfusão tecidual. Além disso, a maior parte dos estudos analisados evidenciou associação entre o início precoce da

terapia vasopressora e redução da mortalidade em curto prazo, embora ainda existam divergências quanto ao impacto dessa estratégia sobre desfechos de longo prazo.

A principal justificativa fisiopatológica para o uso precoce da noradrenalina encontra-se na própria natureza do choque séptico. A vasodilatação sistêmica intensa e a redução do tônus vascular representam componentes centrais da instabilidade hemodinâmica observada nesses pacientes. Dessa forma, a reposição volêmica isolada frequentemente não é suficiente para restaurar a perfusão tecidual adequada. A introdução precoce da noradrenalina permite correção mais rápida da hipotensão por meio do aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial média, favorecendo a manutenção do fluxo sanguíneo para órgãos vitais e reduzindo o tempo de exposição à hipoperfusão (EVANS et al., 2021).

Os achados observados nesta revisão são compatíveis com evidências previamente publicadas. A administração precoce da noradrenalina esteve associada à obtenção mais rápida da pressão arterial média-alvo, menor volume de fluidos administrados durante a ressuscitação inicial e melhora dos parâmetros de perfusão tecidual (LI; LI; ZHANG, 2020; XU et al., 2022; LI et al., 2025). Tais benefícios possuem relevância clínica, uma vez que a sobrecarga hídrica tem sido associada ao desenvolvimento de edema pulmonar, prolongamento da ventilação mecânica, disfunção renal e pior prognóstico em pacientes criticamente enfermos.

8

Outro aspecto relevante identificado foi a associação entre administração precoce da noradrenalina e redução da mortalidade. Estudos observacionais recentes demonstraram menor mortalidade em 28 dias entre pacientes que receberam o vasopressor nas primeiras horas após o diagnóstico do choque séptico, sugerindo que a rápida restauração da perfusão sistêmica pode contribuir para limitar a progressão da disfunção orgânica e melhorar a sobrevida (XU et al., 2022; LI et al., 2025; CHOI et al., 2026).

Esses achados são reforçados por evidências provenientes de revisões sistemáticas e metanálises. Em análise envolvendo 4.767 pacientes, observou-se associação entre o início precoce da noradrenalina, redução da mortalidade, menor volume de fluidos administrados e obtenção mais rápida da pressão arterial média-alvo. Entretanto, os autores ressaltaram que ainda existe necessidade de ensaios clínicos randomizados adicionais para confirmação definitiva desses benefícios (SHI et al., 2025).

Apesar dos resultados favoráveis, a literatura permanece heterogênea quanto aos efeitos da estratégia sobre desfechos clínicos de longo prazo. O estudo CLOVERS não demonstrou diferença significativa na mortalidade em 90 dias entre uma estratégia baseada em uso mais

precoce de vasopressores e menor administração de fluidos e uma estratégia liberal de fluidoterapia (SHAPIRO et al., 2023). Da mesma forma, estudos contemporâneos que avaliaram estratégias restritivas de fluidos demonstraram que a melhora dos parâmetros hemodinâmicos nem sempre resulta em benefícios proporcionais sobre a mortalidade tardia (MEYHOFF et al., 2022).

Uma possível explicação para essas divergências reside na heterogeneidade dos estudos disponíveis. As definições de administração precoce variam entre as investigações, assim como os perfis clínicos dos pacientes incluídos, os níveis de gravidade, os valores de lactato e a necessidade de suporte vasopressor. Evidências recentes sugerem que os maiores benefícios da administração precoce da noradrenalina podem ocorrer em pacientes com choque séptico mais grave e maior risco de instabilidade hemodinâmica (CHOI et al., 2026).

As recomendações atuais da Surviving Sepsis Campaign reconhecem a noradrenalina como vasopressor de primeira escolha e reforçam a importância da rápida correção da hipotensão e da hipoperfusão tecidual. Embora as diretrizes não definam um limite temporal absoluto para o início da terapia, existe consenso crescente de que atrasos desnecessários na administração do vasopressor podem comprometer a evolução clínica dos pacientes com choque séptico (EVANS et al., 2021).

Entre as limitações desta revisão destacam-se o predomínio de estudos observacionais, a heterogeneidade metodológica entre os trabalhos incluídos e a ausência de padronização quanto à definição de administração precoce da noradrenalina. Esses fatores podem influenciar a comparação direta entre os estudos e limitar a generalização dos resultados.

Apesar dessas limitações, as evidências atualmente disponíveis sugerem que a administração precoce da noradrenalina constitui estratégia promissora para otimização da ressuscitação hemodinâmica em pacientes com choque séptico. A obtenção mais rápida da estabilidade circulatória, associada à redução da exposição a grandes volumes de fluidos e à possível diminuição da mortalidade em curto prazo, reforça a relevância clínica dessa abordagem. Contudo, novos estudos são necessários para definir com maior precisão o momento ideal de início da terapia vasopressora e identificar os subgrupos de pacientes que mais se beneficiam dessa estratégia.

CONCLUSÃO

As evidências analisadas nesta revisão integrativa indicam que a administração precoce da noradrenalina em pacientes com sepse e choque séptico está associada a benefícios hemodinâmicos relevantes, incluindo obtenção mais rápida da pressão arterial média-alvo, redução da necessidade de reposição volêmica, melhora dos indicadores de perfusão tecidual e maior estabilidade circulatória durante a ressuscitação inicial. Além disso, a maioria dos estudos avaliados demonstrou associação entre o início precoce da terapia vasopressora e redução da mortalidade em curto prazo, especialmente em pacientes com maior gravidade clínica e maior risco de instabilidade hemodinâmica.

Entretanto, embora os benefícios hemodinâmicos tenham sido consistentes entre os estudos incluídos, ainda persistem divergências quanto ao impacto da estratégia sobre desfechos de longo prazo, particularmente em relação à mortalidade tardia. Dessa forma, os resultados sugerem que a utilização precoce da noradrenalina representa uma abordagem promissora no manejo do choque séptico, podendo contribuir para a otimização da ressuscitação hemodinâmica e para melhores desfechos clínicos. Contudo, são necessários novos estudos clínicos de elevada qualidade metodológica para definir com maior precisão o momento ideal para início da terapia vasopressora e identificar os pacientes que mais se beneficiam dessa intervenção.

10

REFERÊNCIAS

CHOI, J. W. et al. Effect of norepinephrine initiation timing on mortality in septic shock: a multicenter cohort study. **BMC Anesthesiology**, London, v. 26, n. 133, 2026.

EVANS, L. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v. 47, n. 11, p. 1181-1247, 2021.

LI, Y.; LI, H.; ZHANG, D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, London, v. 24, n. 488, 2020.

LI, Y. et al. Effect of timing of norepinephrine administration on prognosis of patients with septic shock: a prospective cohort study. **Journal of Intensive Medicine**, Beijing, v. 5, n. 2, p. 160-166, 2025.

MEYHOFF, T. S. et al. Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 386, n. 26, p. 2459-2470, 2022.

PERMPIKUL, C. et al. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER): a randomized trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 199, n. 9, p. 1097-1105, 2019.

SHAPIRO, N. I. et al. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 388, n. 6, p. 499-510, 2023.

SHI, R. et al. Early norepinephrine for patients with septic shock: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. **Critical Care**, London, v. 29, n. 182, 2025.

XU, F. et al. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. **American Journal of Emergency Medicine**, New York, v. 54, p. 287-296, 2022.