

Choque vasoplégico no centro cirúrgico: além da cirurgia cardíaca

Vasoplegic shock in the operating room: beyond cardiac surgery

Edinoi Rodrigues Brito Filho, João Manoel Silva Júnior

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

A vasoplegia é definida como um distúrbio hemodinâmico distributivo complexo que se manifesta pela redução da resistência vascular sistêmica e índice cardíaco normal ou aumentado. O choque vasoplégico é mais prevalente em pacientes diagnosticados com sepse, seguido daqueles submetidos à cirurgia cardíaca. No ambiente cirúrgico, a prevalência de choque vasoplégico é fracamente discutida nos pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. Este trabalho tem como objetivo a revisão sistemática da literatura recente sobre choque vasoplégico neste grupo. A busca mostrou 106 publicações contendo as palavras-chave, publicadas entre 2013 e 2023. Destas, apenas 20 publicações (19%) preenchem os critérios de inclusão do estudo. O principal obstáculo atual dos pacientes em choque vasoplégico é a resistência às terapias de primeira linha, como ressuscitação volêmica e catecolaminas, desse modo, estudos recentes têm se dedicado a investigar novas medidas terapêuticas. Nesse cenário, surgem drogas cujo impacto ainda não é totalmente conhecido, tais como azul de metileno, hidroxycobalamina, angiotensina II, imunoglobulina IgM, dentre outros. É notória a necessidade de evidências robustas que possam direcionar novas e significativas intervenções, além de ampliar a compreensão sobre os mecanismos específicos envolvidos no choque vasoplégico de pacientes em cirurgias não cardíacas.

Descritores: Vasoplegia, choque, cirurgia.

ABSTRACT

Vasoplegia is defined as a complex distributive hemodynamic disorder that presents as reduced systemic vascular resistance and normal or increased cardiac index. Vasoplegic shock is more prevalent in patients diagnosed with sepsis, followed by those undergoing cardiac surgery. In the surgical environment, the prevalence of vasoplegic shock is poorly discussed in patients undergoing non-cardiac surgeries. This work aims to systematically review recent literature on vasoplegic shock in this particular group. The search showed 106 publications containing the keywords, published between 2013 and 2023. Among these, only 20 publications (19%) met the inclusion criteria for this study. The current challenge for patients presenting with vasoplegic shock is resistance to first-line therapies, such as volume resuscitation and catecholamines, this way, new studies have been dedicated to investigate new therapeutic measures. In this scenario, drugs not yet fully understood, such as methylene blue, hydroxycobalamin, angiotensin II, IgM enriched immunoglobulin, among others, appear as new additions to therapeutic arsenal. There is a clear need for robust evidence that can direct new and significant interventions, as well as broadening the comprehension of the specific mechanisms involved in the vasoplegic shock of patients undergoing non-cardiac surgeries.

Keywords: Vasoplegia, shock, surgery.

Correspondência:

Edinoi Rodrigues Brito Filho
E-mail: edinoibrito@gmail.com
Data de submissão: 19/12/2023
Data de aceite: 25/07/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Anestesiologia do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 3º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

As definições de vasoplegia na literatura sofreram significativa variação ao longo do tempo, passando de conceitos envolvendo algum grau de resistência às catecolaminas¹ à definição atual, que envolve cálculo de resistência vascular sistêmica (RVS) e índice cardíaco (IC). Hoje, vasoplegia é definida como um distúrbio hemodinâmico distributivo complexo que apresenta redução da RVS e IC normal ou aumentado². Quanto ao choque vasoplégico, define-se como a vasodilatação sistêmica na presença de evidência de hipoperfusão tecidual, podendo estar acompanhada de hiperlactatemia³. Entretanto, esta definição objetiva depende da monitorização através de medidas invasivas, nem sempre disponíveis na prática diária.

No ambiente cirúrgico, vasoplegia é comumente causada pela administração de anestesia, geral ou de neuroeixo, porém seus efeitos costumam ser transitórios e facilmente revertidos⁴. A principal causa de choque vasoplégico continua sendo sepse, na vigência de choque séptico, e representa importante fator de aumento de morbimortalidade nesse grupo⁵. Em segundo lugar, estão os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, com evidência conflitante quanto ao uso de circulação extracorpórea⁴. Quanto ao paciente submetido à cirurgia não cardíaca, a prevalência de choque vasoplégico é fracamente discutida na literatura, bem como seus fatores de risco e tratamentos específicos. Desse modo, o presente artigo tem como objetivo a revisão sistemática da literatura recente sobre choque vasoplégico no grupo supra mencionado.

MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada utilizando a base de dados do PubMed para

busca dos artigos recentes sobre o tema vasoplegia no paciente submetido à cirurgia não cardíaca. A busca compreendeu os artigos publicados entre os anos de 2013 a 2023, contendo as palavras-chave vasoplegia, *shock* e *surgery*. Em seguida, foi realizada avaliação de títulos e resumos pelo autor para selecionar aqueles que correspondessem a publicações relevantes sobre o tema para leitura na íntegra. Os critérios de inclusão foram estudos limitados a população adulta (>18 anos) e que descrevessem a ocorrência de vasoplegia em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca.

Após leitura integral, os artigos que fugissem dos critérios de inclusão anteriormente mencionados, foram removidos da revisão narrativa.

RESULTADOS

A busca inicial mostrou 106 publicações contendo as palavras-chave. Após avaliação dos resumos, 23 artigos (22%) foram selecionados para leitura do conteúdo na íntegra. Destes, apenas 20 publicações (19%) preenchiam os critérios de inclusão do estudo, conforme demonstrados na figura 1.

As publicações consistiam em:

- Artigos de revisão (7),
- Relatos de casos (6),
- Estudos retrospectivos (5)
- Metanálise (2).

Não foram encontrados ensaios clínicos no período estudado. Dentre os tratamentos, o mais investigado foi o azul de metileno, que apareceu em seis publicações, sendo duas metanálises. Em seguida, a hidroxycobalamina, que apareceu em três publicações, compartilhando uma metanálise com o azul de metileno. Os resultados da busca estão descritos a seguir, na tabela 1.

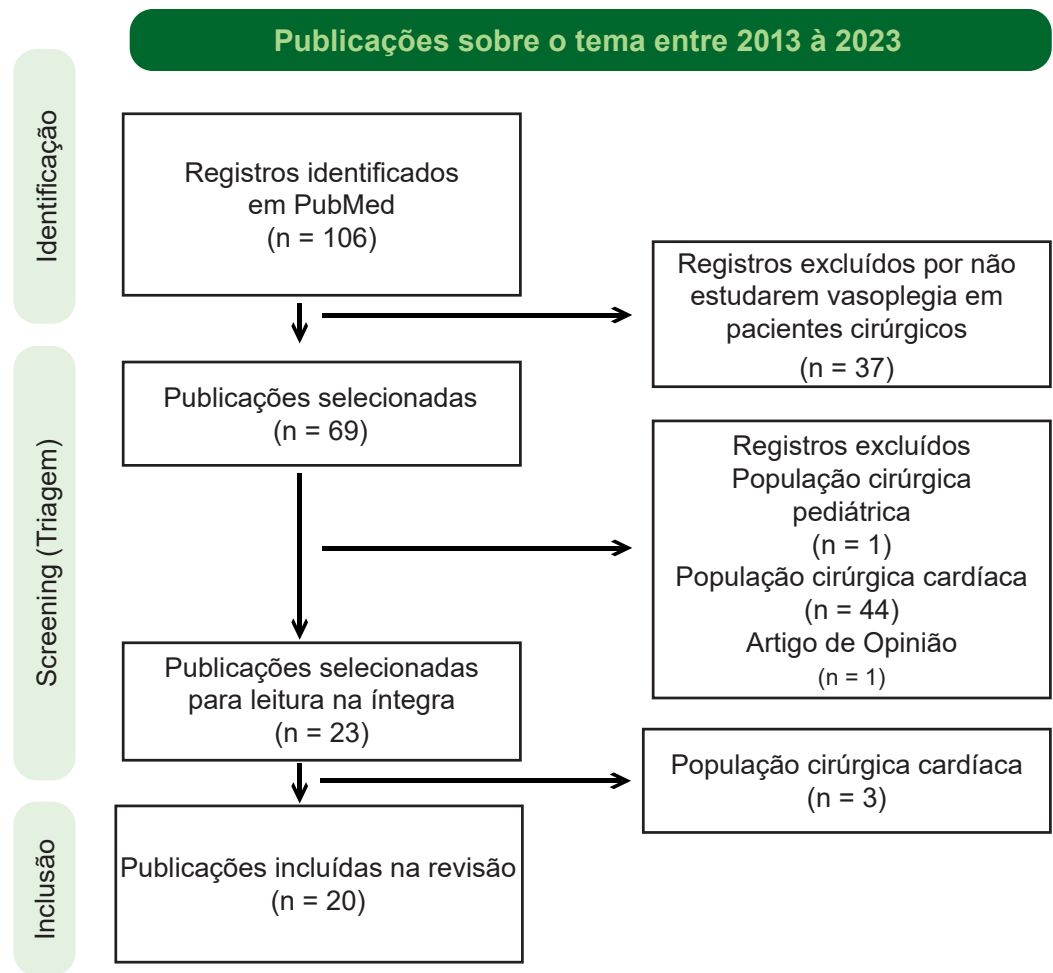


Figura 1 - Seleção das publicações para revisão sistemática do tema.

Tabela 1 - Estudos que preencheram os critérios de inclusão no período entre 2013 e 2023.

Estudo	Ano	Tipo de estudo	n	Tema
Pruna et al	2023	Metanálise	556 pacientes	Azul de Metileno no tratamento da vasoplegia
Brokmeier et al	2023	Metanálise	24 estudos	Hidroxycobalamina e Azul de Metileno no tratamento da vasoplegia
Ratnani et al	2023	Artigo de Revisão		Revisão narrativa sobre vasoplegia
Webb et al	2023	Artigo de Revisão		Revisão sistemática sobre uso de vasopressina em vasoplegia
Naoum et al	2022	Estudo Retrospectivo	236 pacientes	Azul de Metileno no tratamento da vasoplagia
Boettcher et al	2022	Estudo Retrospectivo	20 pacientes	Hidroxycobalamina no tratamento de vasoplegia em transplante hepático
Ishak et al	2022	Estudo Retrospectivo	994 pacientes	Vasoplegia em pacientes submetidos a cirurgia de coluna multinível
Soares et al	2022	Artigo de Revisão		Revisão narrativa sobre tratamentos para vasoplegia

Estudo	Ano	Tipo de estudo	n	Tema
Brennan et al	2022	Artigo de Revisão		Revisão narrativa sobre tratamentos para vasoplegia
Yan et al	2021	Relato de Caso	1 paciente	Vasoplegia intraoperatória por toxicidade de gemcitabina
Demiselle et al	2020	Artigo de Revisão		Revisão narrativa sobre uso de vasopressina em vasoplegia
Hantson et al	2020	Relato de Caso	1 paciente	Vasoplegia intraoperatória em de tumor hepático
Bossy et al	2020	Estudo Retrospectivo	324 pacientes	Vasoplegia após cirurgia ginecológica de grande porte
Sakpal et al	2019	Série de Casos	4 pacientes	Hidroxicoalamina no tratamento devasoplegia em transplante hepático
Willuweit et al	2019	Estudo Retrospectivo	21 pacientes	Imunoglobulina IgM no tratamento de vasoplegia em transplante hepático
Vilalva et al	2018	Relato de Caso	1 paciente	Azul de Metileno no tratamento davasoplegia em transplante hepático
Lambden et al	2018	Artigo de Revisão		Revisão narrativa sobre vasoplegia
Chow et al	2017	Relato de Caso	1 paciente	Relato sobre uso de angiotensina II no tratamento de vasoplegia
Hosseinian et al	2016	Artigo de Revisão		Revisão narrativa sobre uso de azul de metileno em vasoplegia
Denny et al	2015	Relato de Caso	1 paciente	Relato sobre azul de metileno no tratamento de vasoplegia em transplante renal

DISCUSSÃO

O choque vasoplégico (CV) se manifesta clinicamente pela hipotensão ou necessidade de drogas vasoativas para manter perfusão adequada, na presença de resistência vascular sistêmica baixa (RVS) e índice cardíaco (IC) normal ou aumentado^{4,5}. Entretanto, a monitorização hemodinâmica avançada é necessária para preencher esses critérios, de modo que os estudos buscaram outras definições que fossem atendidas por equipamentos da rotina diária, como avaliação de necessidade de doses elevadas de norepinefrina e equivalentes^{1,6,7}. Consequentemente, a não uniformização de definições mostrou-se fator complicador para análise ampla dos quadros de vasoplegia.

Os mecanismos envolvidos na vasodilatação patológica no CV são multifatoriais, podendo corresponder a uma entidade específica caracterizada por desregulação na homeostase vascular, ou ainda, um desfecho comum aos choques distributivos⁴. Diversas causas têm se tornado alvo de estudos, como disfunção endotelial por stress oxidativo, níveis elevados de endotelinas, deficiência de vasopressina, produção excessiva de óxido nítrico, ou ainda resposta a pathogen- associated molecular patterns (PAMPS) e damage-associated molecular patterns (DAMPS)^{4,5}. Ainda não é evidente se o padrão envolvido depende do cenário em que o choque ocorre, a exemplo

de resposta a patógenos no choque séptico ou a moléculas presentes em circuitos de circulação extracorpórea⁴. Desse modo, o paciente cirúrgico que não esteja nos grupos citados (não séptico e não cardíaco) poderia manifestar padrões diferentes no choque vasoplégico, exigindo avaliações e tratamentos direcionados.

O paciente em risco aumentado de desenvolver CV nesse contexto ainda não é uma amostra bem definida, porém, alguns estudos têm associado a vasoplegia à maior perda sanguínea intraoperatória, à necessidade de grandes ressuscitações volêmicas e cirurgia de longa duração^{1,7}. Entretanto, não há evidência clara de causalidade entre esses fatores. Há ainda discussão relacionando escores APACHE II mais altos ao surgimento do CV¹. Cirurgias abdominais têm sido associadas à síndrome do extravasamento capilar, cujas características são frequentemente encontradas também no choque vasoplégico (hipotensão, hemoconcentração e hipoalbuminemia)^{8,6}. Apesar disso, os fatores de risco são fracamente discutidos na literatura do grupo cirúrgico não cardíaco.

A primeira linha de tratamento para o choque vasoplégico consiste na ressuscitação volêmica acompanhada de infusão de norepinefrina, um potente agonista alfa-adrenérgico⁵, capaz de melhorar a pressão arterial média (PAM) sem provocar excessiva taquicardia. Apesar disso, alguns pacientes, especialmente aqueles em choque vasoplégico, exibem resistência a catecolaminas. Desse modo, importantes estudos e guidelines, como a Surviving Sepsis, indicam abordagem de amplo espectro no tratamento da vasoplegia, a exemplo da associação de vasopressina à norepinefrina^{9,10}.

Nesse contexto, as publicações encontradas nesta revisão descrevem uma série de alternativas, ainda em investigação, para o tratamento desta entidade multifatorial.

Vasopressina

Vasopressina é um hormônio natural cuja ação vasoconstritora foi descoberta no século XIX por Oliver et al¹¹. Sua ação desejada no choque vasoplégico se dá pela ativação de receptores V1a na musculatura lisa vascular, levando à vasoconstrição e, consequente, aumento da RVS. Além disso, promove a reabsorção de água no ducto coletor ao ativar receptores V2 e recrutar aquaporinas, aumentando o volume do conteúdo intravascular.

Em pacientes com choque séptico, foi observado que inicialmente há um aumento da liberação de vasopressina, seguido de uma depleção dos estoques, levando à deficiência dos níveis séricos¹². Quando comparada com a norepinefrina, ensaios clínicos robustos como VANISH e VASST para pacientes com choque séptico, concluíram não inferioridade da vasopressina em infusão contínua, além de permitir redução do uso de catecolaminas quando associada^{13,14}. No contexto de vasoplegia após cirurgia cardíaca, o estudo VANCS mostrou menor mortalidade e incidência de taquiarritmias no grupo tratado com vasopressina¹⁵.

Apesar do uso rotineiro da associação de vasopressina e norepinefrina no choque vasoplégico em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca, as evidências para o seu uso partem principalmente da extrapolação de dados obtidos em ensaios com outras populações¹²⁻¹⁵. As doses utilizadas usualmente variam de 0.01-0.04U/ min, apesar do estudo VANCS utilizar taxas de até 0.06U/min¹⁶.

Azul de Metileno

O azul de metileno (AM) restaura o tônus vascular através da inibição do sistema upregulated de óxido nítrico, agindo nas enzimas guanililciclase e óxido nítrico sintase¹⁶. Classicamente, vários estudos já haviam

estabelecido a eficácia do AM em aumentar a PAM e reduzir necessidade de infusão de catecolaminas através da elevação da RVS¹⁶⁻²⁰, especialmente no cenário da cirurgia cardíaca. Entretanto, se a melhora hemodinâmica era associada a desfechos primários positivos permanecia incerta. Em outubro de 2023, uma metanálise publicada por Pruna et al se propôs a avaliar o impacto do uso de AM na mortalidade¹⁷, utilizando ensaios clínicos randomizados com pacientes com diagnóstico de sepse, submetidos a cirurgia cardíaca e não cardíaca. Houve redução significativa na mortalidade em 30 dias para os pacientes que utilizaram AM no tratamento de vasoplegia após cirurgia cardíaca e sepse, porém a análise não concluiu impacto significativo na mortalidade de pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca¹⁷. A dose usualmente utilizada foi de 2mg/kg em bolus lento (10-20min), seguida ou não de infusão contínua¹⁷. Importante destacar que apenas um ensaio clínico foi utilizado na análise da mortalidade no paciente cirúrgico não cardíaco¹⁷.

Hidroxycobalamina

A hidroxycobalamina emergiu como um tratamento para vasoplegia em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, especialmente após saída da circulação extracorpórea, e extrapolou o seu uso para outros cenários, com destaque para transplante hepático^{21,22} e pacientes com contraindicação ao uso de azul de metileno²³. Atualmente, o seu uso não possui evidências contundentes que permitam indicação de rotina⁹, porém um estudo recente descreve efeitos de elevação de pressão arterial média e impacto em morbimortalidade comparáveis ao azul de metileno²³. Ainda que este último não tenha conquistado posição consolidada sobre alteração de morbimortalidade na população cirúrgica não cardíaca¹⁷.

Os mecanismos de ação propostos envolvem três linhas de atuação na vasoplegia: ligação com o óxido nítrico, formando nitrosocobalamina e inibindo a óxido nítrico sintetase; oxidação de CO para CO₂ ou redução da sua meia-vida; ligação e remoção da molécula de H₂S, também responsável pela vasodilatação^{21,22}.

Uma coorte publicada em 2022 por Boettcher et al, demonstrou aumento significativo na pressão arterial e redução nas infusões de drogas vasoativas após administração de hidroxycobalamina nas doses de 750mg a 5g em pacientes submetidos a transplante hepático²². Entretanto fatores, como a ausência de intervenção e o desenho unicêntrico, limitam o impacto dessa e de outras publicações. Vale ressaltar que no grupo cirúrgico não cardíaco, até o presente momento, os estudos estão restritos a poucos relatos de casos, estudos retrospectivos e uma metanálise comparativa com azul de metileno²³.

Outras terapias

Angiotensina II (AII) é um hormônio produzido a partir da conversão de Angiotensina I pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) no endotélio renal e pulmonar, possui ação de modulação da vasoconstrição venosa e arterial, além de indiretamente aumentar reabsorção de água pela liberação de hormônio antidiurético (ADH) e aldosterona. O seu uso nos estados de choque foi descrito pela primeira vez há quase cem anos, na década de 30²⁴. Nesta revisão, foi encontrado um relato de caso descrevendo o seu uso no pós-operatório de um paciente submetido à laparotomia exploradora por perfuração colônica. Após administração de AII, houve rápida redução da infusão de catecolaminas e melhora de padrões hemodinâmicos²⁵. Ensaios clínicos randomizados, como ATHOS-3, têm

demonstrado eficácia da administração de AII para elevar pressão arterial média em pacientes em choque vasoplégico, com um n composto principalmente por pacientes com choque séptico refratário²⁶.

Uma coorte publicada por Willuweit et al em 2019 mostrou efeito poupador de catecolaminas através do uso de imunoglobulina enriquecida com IgM (IgMIg) em pacientes vasoplégicos submetidos a transplante hepático²⁷. O estudo contou com 21 pacientes e teve sua justificativa no uso de IgMIg em ensaios realizados com pacientes em choque séptico²⁷. Apesar disso, a diretriz da Surviving Sepsis atualmente contraindica o uso de imunoglobulina para o tratamento desses pacientes por considerar fraco o nível de evidência¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Bossy M, Nyman M, Madhuri TK, Tailor A, Chatterjee J, Butler-Manuel S, et al. The need for post-operative vasopressor infusions after major gynae-oncologic surgery within an ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) pathway. *Perioper Med*. 2020;9(1):26.
2. 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.
3. Vincent JL, Backer DD. Circulatory Shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726–34.
4. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):174.
5. Ratnani I, Ochani RK, Shaikh A, Jatoi HN. Vasoplegia: a review. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2023;19(4):38-47.
6. Pruna A, Bonaccorso A, Belletti A, Turi S, Di Prima AL, D'amico F, et al. Methylene blue reduces mortality in critically ill and perioperative patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38(1):268-74.
7. Brokmeier HM, Seelhammer TG, Nei SD, Gerberi DJ, Mara KC, Wittwer ED, Wieruszewski PM. Hydroxocobalamin for vasodilatory hypotension in shock: a systematic review with meta-analysis for comparison to methylene blue. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(9):1757–72.
8. Webb AJ, Seisa MO, Nayfeh T, Wieruszewski PM, Nei SD, Smischney T. Vasopressin in vasoplegic shock: a systematic review. *World J Crit Care Med*. 2020;9(5):88-98.
9. Naoum EE, Dalia AA, Roberts RJ, Devine LT, Ortoleva J. Methylene blue for vasodilatory shock in the intensive care unit: a retrospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):199.
10. Boettcher BT, Wochick HJ, Makker H, Pagel PS, Freed JK. Hydroxocobalamin for treatment of catecholamine-resistant vasoplegia during liver transplantation: a single-center series of 20 cases. *Int J Surg Case Rep*. 2022;98:107488.
11. Ishak B, Pulido JN, von Glinski A, Ansari D, Oskouian RJ, Chapman JR. Vasoplegia Following

CONCLUSÃO

A vasoplegia permanece uma condição desafiadora para anestesiolistas e intensivistas, capaz de levar a cenários catastróficos apesar dos esforços envolvidos. No ambiente cirúrgico, as cirurgias cardíacas permanecem como principal alvo de novos estudos devido a sua ocorrência em maior frequência, de modo que as cirurgias não cardíacas apresentam uma escassa literatura e terminam por receber definições e tratamentos extrapolados de ensaios desse primeiro grupo. É notória a necessidade de evidências robustas que possam direcionar novas intervenções, além de ampliar a compreensão sobre os mecanismos específicos envolvidos no choque vasoplégico de pacientes em cirurgias não cardíacas.

Complex Spine Surgery: incidence and risk. *Global Spine J.* 2024;14(2):400-406.

12. Soares RO, Evora PR. Exploring Horizons in the Treatment of Vasoplegia in Shock Syndromes. *Eurasian J Med.* 2022;54(Supp1):S168-S171.

13. Brennan KA, Bhutiani M, Kingeter MA, McEvoy MD. Updates in the management of perioperative vasoplegic syndrome. *Adv Anesth.* 2022;40(1):71-92.

14. Yan L, Bohorquez MA, Carr ZJ. Persistent postoperative vasoplegia after ureteronephrectomy due to suspected intravesical Gemcitabine Toxicity. *A A Pract.* 2021;15(10):e01537.

15. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):9.

16. Hantson P, Hubert C, Dieu A, Castanares-Zapatero D, Lelotte J, Laterre PF. Refractory shock during the anesthetic and surgical management of an intrahepatic tumor arising from the adrenal cortex: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;73:109-111.

17. Sakpal SV, Reedstrom H, Ness C, Klinkhammer T, Sancedo-Crespo H, Auvenshine C, et al. High-dose hydroxocobalamin in end-stage liver disease and liver transplantation. *Drugs Ther Perspect.* 2019;35(9):442-46.

18. Willuweit K, Bezinover D, Herzer K, Nowak, KM, Paul A, Saner FH. Efficacy of IgM-enriched immunoglobulin for vasopressor-resistant vasoplegic shock after liver transplantation. *Transplantation.* 2019;103(2):381-86.

19. Vilalva KH, Memic FT, Silveira MR, Mente ED, Evora PR, Silva OC. Use of Methylene blue to treat hypovolemic shock followed by ischemia-reperfusion injury in the postoperative orthotopic liver transplant patient: a case report. *Exp Clin Transplant.* 2018;16(4):511-14.

20. Chow JH, Galvagno Jr SM, Tanaka KA, Mazzeffi MA, Chancer Z, Henderson R, McCurdy MT. When all else fails: novel use of angiotensin ii for vasodilatory shock: a case report. *A A Pract.* 2018;11(7):175-80.

21. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer

GW. Methylene Blue: magic bullet for vasoplegia? *Anesth Analg.* 2016;122(1):194-201.

22. Denny JT, Burr AT, Balzer F, TSE JT, Denny JE, Chyu D. Methylene blue treatment for cytokine release syndrome- associated vasoplegia following a renal transplant with rATG infusion: a case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1915-2.

23. Youn SH, Shin YC, Yoon J, Baek, Kim Y. Trauma induced capillary leak syndrome after penetrating chest injury: manifestation of massive ascites and pulmonary secretions aggravated by transfusion. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;28(6):863-66.

24. 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.

25. Oliver G, Schäfer EA. On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. *J Physiol.* 1895;18(3):277-79.

26. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Herbert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(9):877-87.

27. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early vasopressin vs norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: the vanish randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(5):509-18.

28. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2017;126(1):85-93.

29. Busse LW, McCurdy MT, Ali O, Hall A, Chen H, Ostermann M. The effect of angiotensin II on blood pressure in patients with circulatory shock: a structured review of the literature. *Crit Care.* 2017;21(1):324.

30. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2017;377(5):419-30.