

Artigo  
Original

# Influência da Noradrenalina na Mortalidade dos Idosos com Choque Séptico

# 10

Norepinephrine Influence on Mortality in Elderly with Septic Shock

Gláucia Maria Moraes Oliveira, Paulo Henrique Godoy, Ronir Raggio Luiz, Antônio Farias Neto, Maurício Rocha Pantoja, Wagner Silva Barreto, Paolo Blanco Villela, Leonardo Jorge Cordeiro de Paula, Bianca Mattos Teixeira

Prontocor Lagoa, Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Palavras-chave:** Choque séptico, Noradrenalina, Mortalidade

**Key words:** Norepinephrine, Mortality, Septic Shock

## Resumo

**Fundamentos:** Permanece controverso o uso da noradrenalina (NA) no tratamento do choque séptico (CS) em idosos, pela possível vasoconstrição excessiva e conseqüente hipoperfusão tissular.

**Objetivo:** Analisar se o emprego da NA se associa à maior mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI), em idosos com CS.

**Métodos:** Coorte prospectiva de 67 pacientes com CS e idade  $\geq 65$  anos, monitorados com cateteres na artéria pulmonar e em vaso periférico, por período de 32 meses. Todos os pacientes utilizaram suporte ventilatório, cobertura empírica com antibióticos de largo espectro e ressuscitação volêmica. Se a pressão arterial média permanecesse  $\leq 70$  mmHg, iniciava-se  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de dopamina (até  $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), substituída por  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de NA (até  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e dobutamina, na falência cardíaca. Avaliou-se: o escore APACHE II, falências orgânicas (critérios de Le Gall), troponina I, tempo de permanência na UTI, sítio primário da infecção, uso de dopamina, NA e dobutamina. Na análise estatística foram utilizados os testes t de Student, o qui-quadrado, e a análise de sobrevida de Kaplan-Meier, com significância de 5%.

**Resultados:** A média da idade foi  $80 \pm 7$  anos (66-96 anos), sendo 51% do sexo feminino. A média dos escores do APACHE II foi de  $19 \pm 5$  e do tempo de permanência de  $18 \pm 9$  dias. Ocorreram 39 óbitos. A sepse pulmonar foi prevalente (70%). As falências pulmonar e cardíaca ocorreram em 69% e 46% dos casos, respectivamente. A troponina I foi positiva em 33%. Todos fizeram uso de dopamina seguida

## Abstract

**Background:** It is still controversial whether the norepinephrine should be used on septic shock in elderly patients treatment due to excessive vaso constriction followed by tissue low perfusion.

**Objective:** To analyze if the use of norepinephrine is associated with higher mortality in elderly with septic shock in the ICU.

**Methods:** Prospective and observational study. Cohort with 67 patients with septic shock aged over 65 and monitored with catheter in the pulmonary artery and in peripheral vases (radial and femoral) within 32 months. All patients used ventilator support, large spectrum antibiotic empiric support and volume resuscitation. If the systolic pressure was held  $\leq 70$  mmHg, then  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  of dopamine would be applied with a rate of  $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  followed by  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  of norepinephrine that was progressively increased up to  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Dobutamine was included whenever a cardiac failure happened. The following parameters were evaluated: APACHE II score, the presence of organic failures (Le Gall et al.), troponin I blood levels, ICU stay, primary site of infection, the use of dopamine, NA and dobutamine. In the statistic analyses, t test,  $\chi$  square test and Kaplan-Meier survival curve analysis with a 5% significance level were employed.

**Results:** The average age was  $80 \pm 7$  (66-96), 51% of whom were women. The APACHE II average was  $19 \pm 5$  and the average ICU stay was  $18 \pm 9$  days. 39 deaths occurred in the ICU. The pulmonary sepsis was frequent in 70% of the patients. The pulmonary and cardiac failures occurred in 69% and 46% of the

de NA (dobutamina + NA em 12%). O APACHE II ( $p=0,001$ ), o número de falências orgânicas ( $p=0,006$ ), a dose  $\geq 0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de NA ( $p=0,0001$ ), a positividade da troponina I ( $p=0,006$ ), o tempo de uso de dopamina ( $p=0,004$ ) e o tempo de permanência na UTI ( $p=0,001$ ) mostraram associação com a mortalidade. O emprego de aminas, o sítio de infecção e a idade não se correlacionaram com o óbito. Não houve correlação com a presença de falência cardíaca.

**Conclusão:** O uso de NA em doses menores ou iguais a  $0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  não se associou com a mortalidade, porém a mortalidade se correlacionou com a presença de duas ou mais falências orgânicas nos idosos, com choque séptico.

patients, respectively. The troponin I was positive in 33% of the cases. All patients were treated with norepinephrine and dopamine (dobutamine + norepinephrine in 12%). The APACHE II ( $p=0.001$ ), the number of organic failures ( $p=0.006$ ), the dose  $\geq 0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  of norepinephrine ( $p=0.0001$ ), and the ICU stay ( $p=0.001$ ) were associated with mortality. The amine use, the infection site, and the age did not present correlation with death. There was no correlation with cardiac failure.

**Conclusion:** The use of norepinephrine in doses equal to or lesser than  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  did not have association with mortality, but mortality was associated with the presence of two or more organic failures in elderly with septic shock.

## Introdução

A noradrenalina (NA) é uma catecolamina endógena secretada pela medula supra-renal em resposta a estresse orgânico, atuando com o objetivo de redistribuir o fluxo sanguíneo corporal de tal forma a preservar órgãos nobres, às custas de uma redução na perfusão em leitos periféricos. Atua predominantemente em receptores alfa1, levando à vasoconstrição, e em receptores beta-adrenérgicos, exercendo atividade inotrópica. O uso da noradrenalina como agente vasoconstritor no choque séptico (CS) foi inicialmente postergado devido ao receio de que a vasoconstrição, necessária à elevação dos níveis tensionais, resultasse em isquemia dos órgãos nobres, culminando com o empobrecimento do prognóstico<sup>1</sup>.

Mais recentemente, postula-se uma série de vantagens para o uso inicial da NA no CS, em detrimento da dopamina, como o aumento da resistência vascular sistêmica sem concomitante taquicardia, aumento do índice cardíaco sem piora da pressão de perfusão cerebral, ausência de efeitos no eixo hipotálamo-hipofisário, melhora da perfusão esplâncnica, aumento da filtração glomerular com efeito preponderante na arteríola eferente e diminuição da concentração do lactato sérico<sup>1</sup>. No entanto, a NA propicia crescimento bacteriano, e se postula que a dopamina teria ainda outros tantos efeitos benéficos<sup>2</sup>. Desse modo, persiste a orientação de que se use uma ou outra droga como primeira escolha no tratamento do CS<sup>3</sup>. Parece que a dopamina seria particularmente útil nos pacientes com disfunção sistólica, ainda que propicie mais taquicardia e tenha maior potencial arritmogênico<sup>3</sup>.

Poucos estudos compararam o uso de NA versus dopamina na redução da mortalidade no CS, sendo de relevância um estudo não-randomizado de 97 pacientes que mostrou diminuição da mesma com o uso da NA. Assim, a mortalidade em 57 pacientes que usaram NA foi de 62% contra 82% naqueles que usaram dopamina e adrenalina, com risco relativo de 0,68<sup>4</sup>.

A dose ideal de NA é aquela que restaura a perfusão tissular sem os efeitos deletérios da vasoconstrição excessiva. No entanto, do ponto de vista clínico, a titulação da droga baseia-se na obtenção de uma pressão arterial média de 65mmHg-70mmHg, já que o fluxo dependerá da auto-regulação de cada órgão em particular<sup>5</sup>. Essas considerações não se aplicam aos pacientes idosos com doença aterosclerótica manifesta ou não, quando muitas vezes existe perda da regulação do tônus vascular<sup>6</sup>.

A necessidade de doses crescentes de noradrenalina, freqüentemente ultrapassando a dose de  $0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , antecipa efeitos adversos graves como insuficiência renal aguda, vasoconstrição excessiva do leito esplâncnico, aumento excessivo da pós-carga, redução do pHi com piora progressiva, e freqüentemente irreversível, dos parâmetros hemodinâmicos<sup>7</sup>, ultrapassando a correção das alterações hemodinâmicas adaptativas e atingindo efeitos metabólicos deletérios<sup>8</sup>.

O objetivo deste estudo é analisar se o emprego da NA se associa à maior mortalidade na unidade de terapia intensiva, em idosos com CS, na dependência da dose empregada.

## Metodologia

Coorte prospectiva, em um período de 32 meses (abril de 2000 a dezembro de 2002), com 67 pacientes que apresentavam idade igual ou superior a 65 anos, portadores de CS, internados na Unidade de Terapia Intensiva clínica. De um total de 1053 pacientes internados Nesse período, foram inicialmente selecionados 93 pacientes, submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, relacionados a seguir:

Para a inclusão de pacientes, foram selecionados aqueles com: (1) diagnóstico de choque séptico ou inicialmente hipovolêmico que evoluiu para séptico; (2) pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e, (3) Monitoração hemodinâmica, com implante do cateter da artéria pulmonar e da pressão arterial média (PAM), com cateterização da artéria radial ou femoral, conforme as normas estabelecidas pela Sociedade Americana de Terapia Intensiva (*Guidelines Committee of the Society of Critical Care Medicine*1992)<sup>9</sup>.

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que (1) apresentavam-se com critérios hemodinâmicos iniciais de choque cardiogênico; (2) pacientes que faleceram em menos de 24 horas após monitoração hemodinâmica invasiva, nos quais não se pôde realizar medidas seriadas; (3) pacientes com diagnóstico cirúrgico, que foram transferidos; (4) pacientes com neoplasias em atividade ou em tratamento com quimioterapia ou radioterapia e (5) pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida.

De um total inicial de 93 pacientes com diagnóstico de CS, 26 foram excluídos por não atenderem aos critérios do estudo (16% relativos à monitoração apenas da pressão arterial média, 9% por terem idade inferior a 65 anos, 2% por óbito em menos de 24 horas e 1% com diagnóstico cirúrgico).

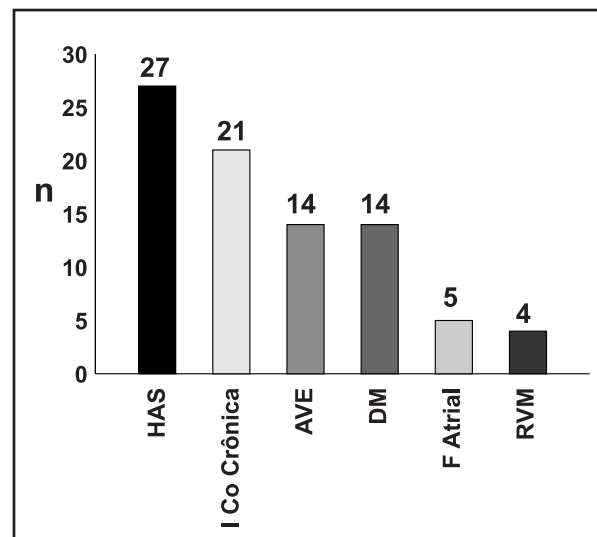
Neste estudo prospectivo e observacional, todos os pacientes utilizaram suporte ventilatório mecânico invasivo, cobertura empírica com antibióticos de largo espectro e ressuscitação volêmica adequada (pressão de oclusão da artéria pulmonar de 12mmHg a 15mmHg). Se a pressão arterial sistólica permanecesse  $\leq 70$ mmHg, iniciava-se  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de dopamina, que era então aumentada até  $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e então substituída por NA na dose de  $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , que era progressivamente elevada até  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Caso houvesse suspeita de falência cardíaca, associava-se a dobutamina em doses crescentes até  $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , de acordo com a otimização dos parâmetros hemodinâmicos de índice cardíaco, índice de volume sistólico e trabalho sistólico dos ventrículos esquerdo e direito.

Os seguintes parâmetros foram avaliados: nas 24 horas iniciais - o APACHE II, e ao longo da internação - a presença de falências orgânicas segundo Le Gall et al.<sup>10</sup>, níveis séricos de troponina I, tempo de permanência na UTI, sítio primário da infecção, uso de dopamina, NA e dobutamina.

Na análise estatística foram empregados os testes t de Student para variáveis contínuas, qui-quadrado para as dicotômicas e a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparada através do teste de log-rank, com nível de significância de 5%. Utilizou-se o pacote estatístico SPSS10<sup>11</sup>.

## Resultados

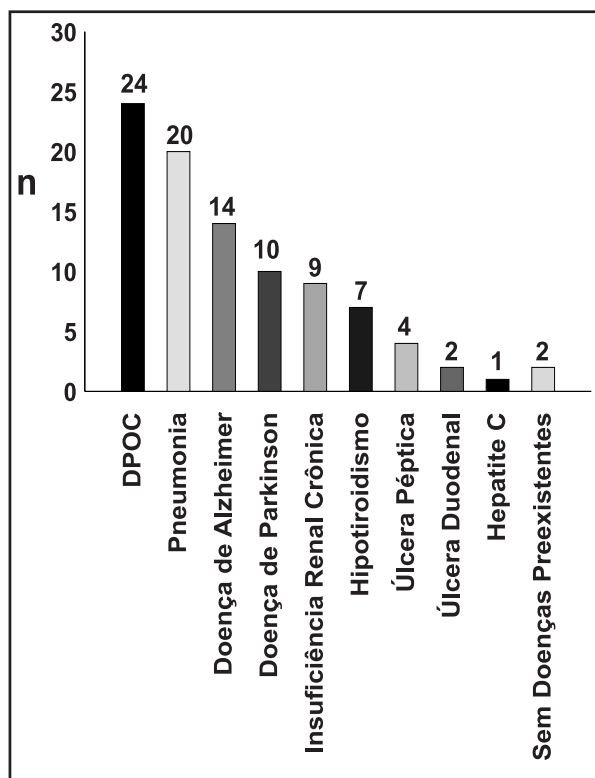
A média da idade da população amostral foi de  $80 \pm 7$  anos (66-96 anos), sendo 51% mulheres. A média do escore APACHE II foi de  $19 \pm 5$  e do tempo de permanência na UTI, de  $18 \pm 9$  dias. Ocorreram 39 óbitos (58%) na UTI. As doenças cardiovasculares prévias encontram-se na Figura 1 e as não-cardiovasculares na Figura 2.



**Figura 1**  
Doenças cardiovasculares prévias presentes nos 67 pacientes com CS.

HAS -Hipertensão arterial sistêmica, ICo Crônica- Insuficiência Coronariana Crônica, AVE- acidente vascular encefálico, DM- diabetes mellitus, F atrial- fibrilação atrial, RVM- revascularização do miocárdio

A dose diária total de NA foi em média  $58,1\text{mg}/\text{kg} \pm 11,5\text{mg}/\text{kg}$  ( $28\text{mg}/\text{kg}$ - $80\text{mg}/\text{kg}$ ) nos sobreviventes e  $84,1\text{mg}/\text{kg} \pm 32\text{mg}/\text{kg}$  ( $60,5\text{mg}/\text{kg}$ - $112\text{mg}/\text{kg}$ ) nos não-sobreviventes ( $p=0,10$ ). Todos os pacientes fizeram uso de NA e dopamina, sendo que em 12% dos casos, associou-se dobutamina com NA (Tabela 1).



**Figura 2**  
Doenças não-cardiovasculares presentes nos 67 pacientes com CS

DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica

A sepse pulmonar foi prevalente (70%), seguida da sepse pulmonar e urinária em 25% dos pacientes e urinária no restante. Das culturas positivas, 80% tiveram crescimento de gram negativo (45% - Pseudomonas sp.) e 19% de gram positivo. O sítio de infecção não se associou com a mortalidade (p=0,093).

A falência orgânica mais comum foi a pulmonar em 69% dos pacientes, seguida da cardiovascular em 46%, da renal em 45%, da hematológica em 28%, da digestiva em 21% e da neurológica em 10%. Não houve correlação com a presença de falência cardíaca (p=0,541).

**Tabela 1**  
Variáveis analisadas nos sobreviventes e não-sobreviventes

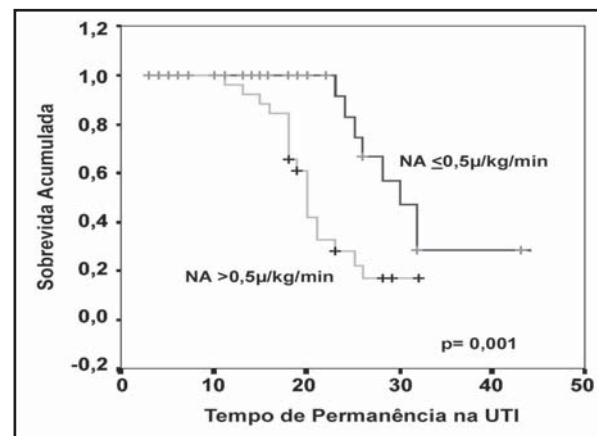
Variáveis	Sobreviventes	Não-sobreviventes	Valor de p
Apache II	17 ± 4	21 ± 5	0,001*
Número de FO	3 ± 1	4 ± 1	0,006*
Dose de NA (mg/kg/dia)	58,1 ± 11,5	84,1 ± 3,2	0,0001*
Tempo de dopamina (dias)	4 ± 1	3 ± 2	0,004*
Tempo de uso de NA (dias)	10 ± 4	11 ± 7	0,179
Tempo de UTI (dias)	15 ± 10	22 ± 7	0,001*
Idade (anos)	79 ± 7	81 ± 8	0,221

\*p<0,05 significativo; NA=noradrenalina; FO=falências orgânicas; UTI=unidade de terapia intensiva

A média da Troponina foi de 1,22ng/ml (0,5ng/ml-4,47ng/ml), sendo considerada positiva quando superior a 0,4ng/ml, o que ocorreu em 33% dos casos, correlacionando-se significativamente com falência cardíaca adquirida (p=0,001) e com a mortalidade (p= 0,006).

O APACHE II (p=0,001), o número de falências orgânicas (p=0,006), a dose de noradrenalina (p=0,0001), o tempo de uso de dopamina (p=0,004) e o tempo de permanência na UTI (p=0,001) mostraram associação com a mortalidade. O tempo de uso de amins (noradrenalina com p=0,179; dopamina com p=0,134), e a idade (p=0,221) não se correlacionaram com o óbito. (Tabela1)

A Figura 3 mostra a curva de sobrevida de Kaplan-Meier para o uso de NA nas doses ≤5µg/kg/min e >5µg/kg/min, nos sobreviventes e não-sobreviventes, com p=0,001.



**Figura 3**  
Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para o uso de Noradrenalina (NA) nas doses ≤5µg/kg/min e >5µg/kg/min, nos sobreviventes e não-sobreviventes

## Discussão

No choque séptico, o distúrbio primário é vascular, com alterações hemodinâmicas causadas por fatores como mediadores pró-inflamatórios, formação excessiva de óxido nítrico e formação de superóxidos inibidores da noradrenalina, levando a uma acentuada redução na resistência vascular periférica, com queda progressiva do DC. Em contraste, na maioria dos quadros de choque cardiogênico, a alteração vascular é secundária, integrante de um processo adaptativo, no qual há vasoconstrição esplâncnica e redistribuição do fluxo para áreas de maior importância vital<sup>12</sup>.

O CS é caracterizado pela liberação de múltiplos fatores pró-inflamatórios em resposta a uma agressão microbiana, que desencadeia uma série de eventos sistêmicos, com ênfase especial na cascata que se segue ao aumento de formação de óxido nítrico no endotélio vascular, levando à dilatação do leito capilar de resistência, reduzindo a resposta adrenérgica vasoconstritora e conseqüentemente fazendo com que a vasoplegia leve a uma má distribuição do débito cardíaco (DC), com piora na taxa de extração de O<sub>2</sub> (EO<sub>2</sub>). Em paralelo, uma outra via de agressão se torna importante quando os mesmos mediadores acarretam a *down-regulation* de receptores alfa2-adrenérgicos e a bloqueio ao influxo de cálcio transmembrana, com diminuição da resposta das catecolaminas. Ambos os fatores atingem uma via final comum que envolve hipotensão grave, falência múltipla de órgãos e choque refratário<sup>13</sup>.

Nesse contexto, muita ênfase se tem dado à terapêutica direcionada a um insulto bioquímico em particular, como os inibidores competitivos da óxido-nítrico-sintase (NG-methyl-L-arginine hydrochloride [546C88])<sup>14</sup> e também com o impedimento da formação de novos microtrombos (Drotrecogina alfa ativada)<sup>15</sup>. Entretanto, pouco se encontra a respeito da terapia com agentes vasopressores, largamente utilizada e preconizada atualmente, no que se refere à mortalidade dos pacientes<sup>16</sup>.

Em seu modelo porcino, Treggiari et al. demonstraram que a noradrenalina administrada a um modelo animal com choque séptico, objetivando um aumento na PAM em 10mmHg, foi capaz de aumentar o fluxo sanguíneo nos leitos renal, jejunal e portal, além de aumento do DC. Entretanto, incrementos na dose, objetivando um incremento de 20mmHg, não surtiram melhora nesses parâmetros apesar do aumento de DC<sup>5</sup>.

No presente estudo, utilizou-se a dopamina inicialmente, aumentada progressivamente (5µg/kg/min-20µg/kg/min), com posterior substituição pela noradrenalina (0,1µg/kg/min-5,0µg/kg/min) e, se necessário, associação com a dobutamina nos casos de disfunção cardíaca concomitante. Foi demonstrada uma maior taxa de mortalidade com a NA, somente quando esta era usada em doses maiores que 0,5µg/kg/min e nos pacientes com duas ou mais falências orgânicas (Figura 3).

Apesar das orientações da literatura quanto ao uso de NA<sup>17</sup>, a prática diária dos Centros de Terapia Intensiva tem revelado uma grande dificuldade quanto à implementação de protocolos<sup>18</sup>, para a comparação dos resultados clínicos em larga escala, principalmente no que se refere à população-alvo desse estudo, que são os pacientes idosos com doença aterosclerótica manifesta ou não, quando muitas vezes existe perda da auto-regulação em diversos leitos vasculares.

Houve também associação do número de falências orgânicas, do APACHE II score, da positividade da troponina I, do tempo de uso de dopamina e do tempo de permanência na UTI com a mortalidade no CS, apontando para uma maior gravidade dos pacientes idosos com CS.

Postula-se que os sobreviventes de CS são aqueles capazes de aumentar tanto o DO<sub>2</sub> quanto o VO<sub>2</sub>, enquanto os não-sobreviventes teriam reserva cardíaca reduzida, não aumentando a oferta e o consumo de oxigênio, apesar da ressuscitação volêmica adequada e do suporte inotrópico agressivo<sup>19</sup>, muito embora se saiba que ocorre redução da responsividade às catecolaminas na sepse, o que em última instância agravaria a falência de múltiplos órgãos com o uso excessivo de aminas vasoativas<sup>20</sup>.

A associação de NA e dobutamina aumentou significativamente a pressão arterial média, o índice de volume sistólico, o índice cardíaco e o trabalho sistólico do ventrículo esquerdo<sup>21</sup> e parece adequada aos pacientes idosos com CS e performance miocárdica inadequada<sup>22</sup>.

No que se refere à função renal, Giantomasso et al.<sup>23</sup>, em estudo experimental em porcos, empregando NA em doses de até 0,4µg/kg/min em infusão contínua, demonstraram um aumento significativo do fluxo sanguíneo global e medular para os rins, restaurando tônus vascular próximo do normal, aumentando a pressão arterial média e o débito cardíaco, corroborando a indicação de

noradrenalina com esta dose-limite em pacientes com choque séptico. Neste caso, o ponto de corte ficou próximo ao encontrado no presente estudo para suporte hemodinâmico adequado, sem aumento da taxa de mortalidade.

A dose ideal de noradrenalina que produzirá maior perfusão tissular variará de acordo com órgão a ser perfundido, com a integridade do sistema de auto-regulação e com a presença de comorbidades como a hipertensão arterial sistêmica, doença oclusiva renal, coronariana e cerebral, e a presença de diabetes mellitus, entre outras<sup>24</sup>.

Não há estudos controlados em humanos para se definir o efeito das diversas doses de NA na perfusão dos órgãos, mas as evidências sugerem que esta droga deve ser usada em pacientes com CS, após ressuscitação volêmica adequada, que mantenham pressão arterial média inferior a 70mmHg<sup>25</sup>. Doses de NA inferiores a 0,5µg/kg/min parecem não ter impacto negativo na mortalidade do CS, mesmo em pacientes idosos.

O desenho do estudo não permite inferir mais do que uma associação entre a mortalidade e a dose elevada de NA em idosos, não se podendo afastar a possibilidade de que os idosos que utilizaram mais NA sejam os mais graves e por si só apresentariam maior mortalidade. No entanto, o grande mérito do trabalho é destacar a segurança do uso da droga em doses até 0,5µg/kg/min, em idosos com CS.

## Conclusão

O uso de NA em doses  $\leq 0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  não se associou com a mortalidade, porém essa se correlacionou com a presença de duas ou mais falências orgânicas nos idosos com choque séptico.

## Referências bibliográficas

1. Sharma VK, Dellinger RP. The International Sepsis Forum's controversies in sepsis: my initial agent in septic shock is norepinephrine rather than dopamine. Disponível em: <<http://www.ccforum.com/content/71/6>>
2. Vincent JL, Backer D. The International Sepsis Forum's controversies in sepsis: my initial agent in septic shock is norepinephrine rather than dopamine. Disponível em: <<http://www.ccforum.com/content/71/3>>

3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al., for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Crit Care Med. 2004;32(3):858-71.
4. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. Crit Care Med. 2000;28(8):2758-765.
5. Treggiari MM, Romand JA, Burgener D, Suter PM, Aneman A. Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. Crit Care Med. 2002;30(6):1334-339.
6. De Backer D, Vincent JL. Norepinephrine administration in septic shock: How much is enough? Crit Care Med. 2002;30(6):1398-399.
7. Nesraway SA. Norepinephrine: No more "leave'em dead"? Crit Care Med. 2000;28(8):3096-97.
8. Träger K, Radermacher P, Leverve X. The adrenergic coin: perfusion and metabolism. Intens Care Med. 2003;29:150-53.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care of Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-655.
10. Le Gall JR, Brun-Buisson C, Trunet P, et al. Influence of age, previous health status, and severity of acute illness on outcome from intensive care. Crit Care Med. 1982;10(9):575-77.
11. SPSS 10 software. SPSS Inc Chicago, Illinois, USA.
12. Theilmeier G. Norepinephrine in septic patients - friend or foe? J Clin Anesth. 2003;15(2):154-58.
13. Bucher M. Cytokines down-regulate alpha1-adrenergic receptor expression during endotoxemia. Crit Care Med. 2003;31(2):566-71.
14. Bakker J. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). Crit Care Med. 2004;32(1):1-12.
15. Vincent JL. Drotrecogin alfa: a new approach in the treatment of severe sepsis. Expert Opin Biol Ther. 2002;2(6):659-64.
16. O'Brien Jr JM. New approaches to the treatment of sepsis. Clin Chest Med. 2003;24(4):521-48.
17. Beale RJ, Hollember SM, Vincent JL, Parrilo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. Crit Care Med. 2004;32(Suppl): S456-65.
18. Giantomasso DD, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. Crit Care Med. 2003;31(10):2509-513.

19. Leone M, Vallet B, Teboul JL, Mateo J, Bastien O, Martin C. Survey of the use of catecholamines by French physicians. *Intens Care Med.* 2004;30:984-88.
20. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med.* 1997;25:926-36.
21. Booke M, Hinder F, McGuire R, Trabre LD, Traber DL. Nitric oxide synthetase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med.* 1996;24:835-44.
22. Martin CM, Viviand X, Arnaud S, Vialet R, Rougnon T. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1708-713.
23. Di Giantomasso D: Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2509-513.
24. Marik PE. Renal dose norepinephrine. *Chest.* 2004;126(2):335-36.
25. Albanèse J, Leone M, Garnier F, Bourgoib A, Antonini F, Martins C. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest.* 2004;126(2):534-39.