



## ***Impacto das Drogas Vasoativas na Recuperação de Pacientes com Choque Cardiogênico: Evidências Recentes***

Denise Krishna Holanda Guerra, Bárbara Prado de Albuquerque, Cintia Lima Carneiro, Diana Vale Cavalcante, Francisco Luan Sales Carlos, Gabrielle Soares Carvalho Vasconcelos, Gabriel de Albuquerque Pedrosa, Gabriele Moura de Oliveira, Louize Cristinne Couras Sayão, Marília Dias Costa, Natália Maria Figueiredo Campos, Nathan Braga Bezerra, Paulo de Tarso Bezerra Castro Filho, Paula Villena Teixeira Santos Silva, Peter Abrante de Castro, Valéria Layane Silva Souza, Victor Bezerra Lobo

### ARTIGO DE REVISÃO

#### **RESUMO**

A hipotensão, condição caracterizada pela queda anômala da pressão arterial, pode ter diversas origens, incluindo hipovolemia (como em casos de exsanguinação), falha da bomba cardíaca (observada em insuficiência cardíaca grave ou choque cardiogênico decorrente de infarto do miocárdio), e má distribuição do fluxo sanguíneo (como em choque séptico ou anafilático). Cada uma dessas condições interfere no suprimento adequado de oxigênio e nutrientes aos tecidos, levando a uma hipoperfusão e, em última instância, à disfunção de órgãos vitais.

**Palavras-chave:** Hipotensão, Choque Cardiogênico, Hipovolemia, Disfunção de Órgãos, Hipoperfusão.

# Impact of Vasoactive Drugs on the Recovery of Patients with Cardiogenic Shock: Recent Evidence

## ABSTRACT

Hypotension, a condition characterized by an abnormal drop in blood pressure, can have various origins, including hypovolemia (such as in cases of exsanguination), cardiac pump failure (seen in severe heart failure or cardiogenic shock resulting from myocardial infarction), and poor blood flow distribution (as in septic or anaphylactic shock). Each of these conditions interferes with the adequate supply of oxygen and nutrients to tissues, leading to hypoperfusion and, ultimately, to dysfunction of vital organs.

**Keywords:** Hypotension, Cardiogenic Shock, Hypovolemia, Organ Dysfunction, Hypoperfusion.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 01 de Julho e publicado em 21 de Agosto de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3343-3367>

**Autor correspondente:** Denise Krishna Holanda Guerra [denise.holanda.guerra@gmail.com](mailto:denise.holanda.guerra@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O choque cardiogênico é uma condição médica crítica caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue adequadamente, resultando em hipoperfusão tecidual e insuficiência de oxigenação dos tecidos. Essa síndrome complexa é frequentemente uma consequência de um infarto agudo do miocárdio, mas também pode ser causada por outras condições cardíacas, como miocardite, disfunções valvulares, cardiomiopatia dilatada, tamponamento cardíaco e arritmias[1][2]. A identificação precoce e o tratamento imediato são cruciais para melhorar as chances de sobrevivência dos pacientes, embora a mortalidade ainda seja alta[3][4].

No manejo do choque cardiogênico, as drogas vasoativas desempenham um papel fundamental. Elas são utilizadas para melhorar a perfusão tecidual e estabilizar a hemodinâmica do paciente. Os inotrópicos, que aumentam a força de contração do coração, e os vasopressores, que aumentam a pressão arterial, são comumente administrados para corrigir a hipotensão e melhorar o débito cardíaco[3][5]. No entanto, o uso dessas drogas deve ser cuidadosamente monitorado devido aos potenciais efeitos adversos e à necessidade de ajustar a terapia conforme a resposta do paciente.

O artigo tem como objetivo geral avaliar o impacto das drogas vasoativas na recuperação de pacientes com choque cardiogênico, baseando-se nas evidências mais recentes. Os objetivos específicos delineados para alcançar esta meta incluem: Analisar a eficácia das principais drogas vasoativas utilizadas no manejo do choque cardiogênico; Comparar os desfechos clínicos de pacientes tratados com diferentes tipos de drogas vasoativas; Investigar os mecanismos de ação das drogas vasoativas no contexto do choque cardiogênico; Avaliar a segurança e os efeitos adversos das drogas vasoativas em pacientes com choque cardiogênico; Examinar a influência das drogas vasoativas na hemodinâmica dos pacientes com choque cardiogênico.

Dessa forma, esse estudo atual é fundamental, visto que o choque cardiogênico é uma condição crítica com alta mortalidade, onde o uso adequado de drogas vasoativas é essencial para estabilizar pacientes. Estudos recentes indicam variações significativas nos desfechos clínicos com diferentes regimes terapêuticos. A revisão detalhada e



análise das evidências recentes sobre o impacto dessas drogas são cruciais para otimizar o manejo clínico e melhorar a recuperação dos pacientes, potencialmente reduzindo a mortalidade e as complicações associadas ao choque cardiogênico.

## **METODOLOGIA**

A metodologia deste artigo de revisão foi desenvolvida com o objetivo de identificar, analisar e sintetizar as evidências disponíveis na literatura sobre o impacto das drogas vasoativas na recuperação de pacientes com choque cardiogênico. Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, considerando artigos publicados nos últimos dez anos que abordassem o uso de drogas vasoativas em contexto de choque cardiogênico, disponíveis em inglês, português ou espanhol, e publicados em periódicos revisados por pares.

A busca pelos estudos foi realizada em bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. Foram utilizados descritores específicos e termos MeSH, como "vasoactive drugs," "cardiogenic shock," "hemodynamic support," e "patient outcomes," combinados com operadores booleanos para refinar os resultados. A pesquisa inicial resultou em um grande número de artigos, os quais foram posteriormente filtrados por meio da leitura dos títulos e resumos para identificar aqueles que se alinhavam ao tema da revisão.

Após a triagem inicial, os artigos selecionados passaram por uma leitura completa e detalhada. Durante essa fase, os dados relevantes foram extraídos e organizados em uma matriz de análise, incluindo informações sobre o ano de publicação, objetivos do estudo, drogas vasoativas avaliadas, principais achados e conclusões. Essa matriz facilitou a comparação entre os estudos e a identificação de padrões, divergências e lacunas na literatura.

Foi aplicada uma avaliação crítica da qualidade dos estudos incluídos, utilizando critérios como o desenho do estudo, a robustez dos métodos estatísticos utilizados e a

relevância das conclusões para a prática clínica em casos de choque cardiogênico. Apenas os estudos que atenderam a um padrão de qualidade adequado foram incluídos na síntese final.

Finalmente, os dados coletados foram analisados qualitativamente, focando em identificar as principais tendências na utilização de drogas vasoativas para o tratamento de choque cardiogênico, bem como os fatores que influenciam a escolha e a eficácia dessas intervenções. A discussão dos resultados levou em consideração tanto a evidência empírica quanto as recomendações de especialistas presentes na literatura revisada.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A vasoconstrição, fundamental no controle da pressão arterial e na perfusão tecidual, é regulada por uma complexa interação de mecanismos fisiológicos que envolvem diferentes tipos de receptores e vias moleculares[6][7].

**Receptores Alfa-1 Adrenérgicos:** Esses receptores, presentes predominantemente nas paredes vasculares, são cruciais na mediação da vasoconstrição. Quando ativados, promovem a contração das células musculares lisas, resultando em um aumento na resistência vascular periférica e, conseqüentemente, na pressão arterial. Embora esses receptores também estejam presentes no miocárdio, onde podem aumentar a duração da contração cardíaca sem alterar a frequência cardíaca, o impacto clínico dessa ação cardíaca específica ainda não é totalmente compreendido[8].

**Receptores Beta Adrenérgicos:** Em contraste com os receptores alfa-1, os beta-1 adrenérgicos são mais abundantes no coração e estão associados ao aumento da força e da frequência de contração cardíaca (inotropia e cronotropia), mas têm uma influência mínima na vasoconstrição. Já os receptores beta-2, localizados nos vasos sanguíneos, mediam a vasodilatação, que contrabalança o efeito vasoconstritor dos receptores alfa-



1, sendo uma peça chave na regulação do tônus vascular[6].

**Receptores de Dopamina:** A dopamina exerce efeitos bifásicos dependendo do subtipo de receptor ativado. Nos leitos vasculares renal, esplâncnico, coronário e cerebral, a estimulação dos receptores de dopamina promove vasodilatação, melhorando a perfusão nessas áreas. Entretanto, um subtipo diferente desses receptores pode induzir vasoconstrição por meio da liberação de norepinefrina, demonstrando a complexidade do papel da dopamina na regulação vascular[7].

**Sensibilizadores de Cálcio:** Agentes como pimobendan e levosimendan aumentam a sensibilidade do aparelho contrátil do miocárdio ao cálcio, intensificando a força de contração sem elevar os níveis intracelulares de cálcio. Além disso, suas propriedades inibidoras da fosfodiesterase podem contribuir tanto para o aumento da inotropia quanto para a vasodilatação, tornando-os opções terapêuticas úteis em contextos clínicos específicos.

**Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS):** A angiotensina II, um potente vasoconstritor, exerce seus efeitos através dos receptores AT1 e AT2, que são receptores acoplados à proteína G. A estimulação desses receptores resulta em um aumento dos níveis de cálcio intracelular, o que intensifica a contração das células musculares lisas vasculares, contribuindo para a elevação da pressão arterial. Além disso, a angiotensina II promove a secreção de aldosterona e vasopressina, ampliando seu impacto na regulação da homeostase cardiovascular[9].

**Indicações para o Uso de Vasopressores:** Vasopressores são indicados quando a pressão arterial sistólica cai mais de 30 mmHg em relação à linha de base ou quando a pressão arterial média (PAM) fica abaixo de 60 mmHg, especialmente quando essa queda resulta em hipoperfusão e disfunção de órgãos[10]. Entretanto, é imperativo corrigir a hipovolemia antes de iniciar a terapia vasopressora, pois a administração de vasopressores em um paciente hipovolêmico pode exacerbar a insuficiência circulatória ao aumentar a resistência vascular sem melhorar o volume sanguíneo circulante[11].

### Princípios Fundamentais no Uso de Vasopressores e Inotrópicos:

1. Um Medicamento, Muitos Receptores: Um único fármaco pode interagir com múltiplos receptores, produzindo efeitos diversos. Por exemplo, a dobutamina é amplamente utilizada para aumentar o débito cardíaco através da ativação dos receptores beta-1 adrenérgicos. Contudo, ela também ativa os receptores beta-2, o que pode causar vasodilatação e potencialmente agravar a hipotensão, especialmente em doses mais elevadas ou em pacientes com perfis hemodinâmicos sensíveis.

2. Curva Dose-Resposta: A resposta a muitos agentes farmacológicos depende da dose administrada, e diferentes subtipos de receptores podem ser ativados em diferentes faixas de dosagem. Por exemplo, a dopamina, em doses baixas a moderadas (2 a 10 mcg/kg/min), estimula predominantemente os receptores beta-1 adrenérgicos, melhorando o débito cardíaco. Em doses mais altas (acima de 10 mcg/kg/min), os receptores alfa-1 são predominantemente ativados, induzindo vasoconstrição e aumentando a resistência vascular periférica.

3. Ações Diretas versus Reflexas: A resposta hemodinâmica a um agente pode resultar de ações diretas nos receptores adrenérgicos ou de reflexos compensatórios do organismo. Por exemplo, a norepinefrina, um potente vasoconstritor, ativa os receptores alfa-1, aumentando significativamente a pressão arterial. No entanto, essa elevação da PAM pode desencadear um reflexo barorreceptor que diminui a frequência cardíaca, neutralizando a taquicardia que seria esperada pela estimulação beta-1. O efeito final pode ser uma frequência cardíaca estável ou até ligeiramente reduzida, evidenciando a complexidade da resposta fisiológica aos agentes vasopressores.

O uso de vasopressores e agentes inotrópicos em pacientes criticamente doentes requer uma abordagem metódica e multidimensional, considerando desde a ressuscitação volêmica até a titulação cuidadosa das medicações, além de monitoramento contínuo para ajustes na terapia.



Ressuscitação de Volume: Antes de iniciar a administração de vasopressores, é crucial assegurar uma ressuscitação volêmica adequada, especialmente em condições como choque séptico, onde a administração de pelo menos 2 litros de fluido intravenoso é frequentemente necessária para maximizar a eficácia dos vasopressores. Sem essa correção volêmica, os vasopressores podem não alcançar o efeito desejado, permanecendo parcialmente eficazes ou ineficazes[12]. No entanto, em pacientes com edema pulmonar significativo, como os que apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou insuficiência cardíaca (IC), a administração de fluidos deve ser cuidadosamente balanceada para evitar piora do quadro respiratório. Em situações onde um cateter de artéria pulmonar está disponível, a pressão capilar pulmonar (PCWP) deve ser mantida entre 18 a 24 mmHg no choque cardiogênico e entre 12 a 14 mmHg no choque séptico ou hipovolêmico, como parâmetros hemodinâmicos para guiar a ressuscitação[13][14].

Seleção e Titulação dos Vasopressores: A escolha inicial do vasopressor ou agente inotrópico deve ser baseada na etiologia do choque. Por exemplo, em casos de insuficiência cardíaca sem hipotensão significativa, a dobutamina pode ser a droga de escolha, enquanto a epinefrina é preferida em choque anafilático. A dose desses agentes deve ser ajustada com o objetivo de atingir uma pressão arterial eficaz ou uma perfusão adequada dos órgãos finais, indicadores que podem ser medidos por parâmetros como débito urinário e nível de consciência. Se a dose máxima de um agente não for suficiente, um segundo medicamento pode ser adicionado, e, em casos refratários como no choque séptico, um terceiro agente pode ser considerado, apesar da falta de evidência robusta para essa abordagem[14].

Via de Administração: Para otimizar a eficácia e minimizar complicações, vasopressores e inotrópicos devem ser administrados por meio de um cateter venoso central. Essa via não só permite uma entrega mais eficiente do medicamento ao coração como também reduz o risco de extravasamento periférico. Em situações onde o acesso venoso central não está disponível, o uso temporário de cateteres intravenosos

periféricos é aceitável, mas a inserção de um cateter central deve ser priorizada[15][16].

**Taquifilaxia e Efeitos Hemodinâmicos:** A eficácia dos vasopressores pode diminuir com o tempo devido à taquifilaxia, exigindo titulações frequentes das doses para compensar esse fenômeno e as mudanças no estado clínico do paciente[17][18]. A pressão arterial média (PAM) é um produto da resistência vascular sistêmica (RVS) e do débito cardíaco (DC). Em pacientes com choque cardiogênico, o aumento excessivo da RVS pode sobrecarregar um coração já comprometido, reduzindo ainda mais o DC. É recomendado manter a RVS entre 700 e 1000 dinas x seg/cm<sup>5</sup> para evitar uma pós-carga excessiva[19], mas não há consenso sobre o índice cardíaco (IC) ideal, e esforços para manter um IC supra-fisiológico não têm mostrado benefícios consistentes[20][21].

**Considerações Adicionais e Reavaliação:** Pacientes em uso de vasopressores podem apresentar uma biodisponibilidade reduzida de medicamentos subcutâneos, como heparina e insulina, devido à vasoconstrição cutânea. Estudos demonstraram que pacientes sob suporte vasopressor apresentam atividade reduzida do fator Xa, sugerindo a necessidade de ajustes nas doses de heparina de baixo peso molecular ou a conversão para administração intravenosa desses medicamentos. A reavaliação contínua do paciente é essencial, especialmente em cenários de deterioração hemodinâmica, onde ajustes na terapia vasopressora ou inotrópica podem ser necessários[22].

Os agentes adrenérgicos são fundamentais no manejo de pacientes gravemente enfermos, especialmente em situações de choque, onde é necessário manter ou restaurar a perfusão de órgãos vitais. Aqui está um resumo sobre os principais agentes adrenérgicos usados clinicamente:

### **1. Norepinefrina[11] (Levophed)**

- Mecanismo de Ação: Atua nos receptores adrenérgicos alfa-1 e beta-1, promovendo vasoconstrição potente e aumentando moderadamente o débito cardíaco.
- Indicação: É o vasopressor de escolha para o tratamento do choque séptico.



- Efeitos Adicionais: Pode causar bradicardia reflexa devido ao aumento da pressão arterial média (PAM).

## **2. Fenilefrina[8][23][24] (Neo-Sinefrina)**

- Mecanismo de Ação: Agonista alfa-adrenérgico puro, resulta em vasoconstrição com mínima inotropia ou cronotropia cardíaca.

- Indicação: Útil na hipotensão com resistência vascular sistêmica (RVS) <700 dinas x seg/cm<sup>2</sup>, como em sepse hiperdinâmica ou hipotensão induzida por anestesia.

- Desvantagem: Pode diminuir o volume sistólico e, portanto, é reservada para casos onde a norepinefrina é contraindicada.

## **3. Epinefrina[7][25] (Adrenalina)**

- Mecanismo de Ação: Atividade potente em receptores beta-1, moderada em beta-2 e alfa-1.

- Indicação: Usada para anafilaxia, como agente de segunda linha no choque séptico, e para tratar hipotensão pós-cirurgia de revascularização coronariana.

- Efeitos Adversos: Inclui disritmias e vasoconstrição esplâncnica significativa.

## **4. Dopamina[26][27] (Intropin)**

- Mecanismo de Ação: Varia com a dose; baixa dose causa vasodilatação seletiva, enquanto doses mais altas promovem vasoconstrição e aumento do débito cardíaco.

- Indicação: Alternativa à norepinefrina em pacientes com bradicardia e baixo risco de taquiarritmias.

- Nota: Mudanças na dose podem ativar diferentes populações de receptores, alterando significativamente os efeitos hemodinâmicos.

## **5. Dobutamina[28] (Dobutrex)**

- Mecanismo de Ação: Inotrópico com vasodilatação devido à ação predominante em receptores beta-1.

- Indicação: Principalmente usada em insuficiência cardíaca grave e choque



cardiogênico. Não é recomendada para sepse devido ao risco de hipotensão.

- Efeitos Adversos: Aumenta o débito cardíaco, mas pode reduzir a resistência vascular sistêmica (RVS).

### **Contraindicações e Interações[29]**

- Norepinefrina: Preferida em choque cardiogênico em relação à dopamina, que está associada a maior mortalidade e disritmias.

- Feocromocitoma: Vasopressores adrenérgicos podem causar estimulação autonômica excessiva.

- Dobutamina: Contraindicada em estenose subaórtica hipertrófica idiopática.

- Inibidores da MAO: Pacientes que tomam esses medicamentos necessitam de doses menores de vasopressores devido à maior sensibilidade.

Esses agentes devem ser escolhidos e ajustados com base na etiologia do choque, na condição clínica do paciente, e na resposta aos tratamentos. Reavaliações frequentes são essenciais para garantir o manejo adequado e evitar complicações associadas ao uso desses medicamentos.

### **Vasopressina e Análogos**

A vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético, desempenha um papel crucial em diferentes contextos clínicos. Tradicionalmente usada para tratar distúrbios relacionados à arginina vasopressina, como o diabetes insípido, e no manejo de sangramentos de varizes esofágicas, a vasopressina também tem relevância no tratamento do choque vasodilatador, particularmente em casos refratários ao tratamento convencional[30][31][32].

No contexto do choque séptico, a vasopressina é frequentemente utilizada como um agente de segunda linha, especialmente quando as respostas aos vasopressores tradicionais, como a norepinefrina, são inadequadas. Em comparação com outras

opções terapêuticas, a vasopressina pode reduzir a necessidade de altas doses de norepinefrina, embora ainda não tenha demonstrado uma melhora significativa na mortalidade em estudos clínicos até o momento. Em alguns casos, seu uso também tem sido associado a uma potencial redução na incidência de insuficiência renal grave que necessite de terapia de substituição renal[33][34].

Além da vasopressina, a terlipressina, um análogo sintético, tem sido avaliada em estudos, embora sua disponibilidade seja limitada em algumas regiões, como os Estados Unidos. Ambos os agentes têm perfis de efeitos adversos que incluem isquemia coronariana e mesentérica, especialmente em doses mais altas. Por isso, as doses de vasopressina acima de 0,04 unidades/min são geralmente evitadas a menos que necessário para manter uma pressão arterial adequada[35][36][37].

A retirada da vasopressina pode resultar em hipotensão, o que torna necessário um desmame cuidadoso, reduzindo a dose gradualmente para evitar uma queda abrupta na pressão arterial. Apesar dos benefícios potenciais, a vasopressina também está associada a efeitos adversos, como hiponatremia e vasoconstrição pulmonar[33].

### **Complicações dos Vasopressores e Agentes Inotrópicos**

O uso de vasopressores e agentes inotrópicos, essenciais no manejo de pacientes em choque, pode levar a uma série de complicações significativas que devem ser monitoradas e manejadas com cuidado. As principais complicações incluem:

#### **1. Hipoperfusão[23][38]:**

- A vasoconstrição excessiva, frequentemente causada pela resposta ao uso de vasopressores, pode resultar em perfusão inadequada das extremidades, órgãos mesentéricos ou rins. Isso é particularmente preocupante em contextos de débito cardíaco insuficiente ou ressuscitação volêmica inadequada.

- Manifestações Clínicas: Alterações cutâneas escuras nas pontas dos dedos,

que podem evoluir para necrose e autoamputação, insuficiência renal e oligúria, e isquemia aguda dos membros em pacientes com doença arterial periférica.

- Perfunção Mesentérica Inadequada: A falta de fluxo sanguíneo adequado para os órgãos abdominais pode levar a gastrite, choque hepático, isquemia intestinal ou até translocação bacteriana.

- Apesar desses riscos, o uso de vasopressores para manter a pressão arterial média (MAP) adequada é essencial para garantir a perfusão sistêmica e, paradoxalmente, pode prevenir hipoperfusão renal e mesentérica mais grave.

## **2. Disritmias[29]:**

- Vasopressores e inotrópicos que estimulam receptores adrenérgicos beta-1 aumentam o risco de disritmias cardíacas, como taquicardia sinusal, fibrilação atrial, taquiarritmias ventriculares e outras arritmias.

- Prevenção: A adequada reposição volêmica pode ajudar a minimizar essas disritmias. Contudo, a ocorrência de arritmias pode limitar as doses dos medicamentos ou requerer a substituição por agentes com menor efeito beta-1.

- Um estudo que comparou dopamina e norepinefrina em pacientes com choque mostrou que as disritmias foram mais frequentes nos que receberam dopamina (24,1% vs. 12,4%).

## **3. Isquemia Miocárdica[39]:**

- A estimulação beta-adrenérgica aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio, o que pode resultar em isquemia, especialmente se a perfusão coronária não for suficiente para suprir essa demanda aumentada.

- Monitoramento: Eletrocardiogramas diários são recomendados para identificar isquemia oculta, e a taquicardia excessiva deve ser evitada para prevenir comprometimento do enchimento diastólico das coronárias.

## **4. Efeitos Locais[40]:**

- A administração de vasopressores por vias periféricas pode levar à

extravasação para os tecidos circundantes, causando vasoconstrição local severa e necrose tecidual.

- Prevenção e Tratamento: Sempre que possível, os vasopressores devem ser administrados por via central. Se ocorrer infiltração, a aplicação subcutânea de fentolamina (5 a 10 mg em 10 mL de solução salina) pode ajudar a minimizar os danos locais.

### **5. Hiperglicemia[41]:**

- Vasopressores, especialmente norepinefrina e epinefrina, podem inibir a secreção de insulina, levando à hiperglicemia.

- Monitoramento: A glicemia deve ser monitorada durante o uso desses agentes para prevenir complicações associadas à hiperglicemia não tratada.

O choque é definido como um estado de hipóxia celular e tecidual devido à redução do fornecimento de oxigênio, aumento do consumo de oxigênio ou utilização inadequada de oxigênio. Existem quatro classes de choque: distributivo, cardiogênico, hipovolêmico e obstrutivo. O termo "choque indiferenciado" se refere àquele em que o estado de choque é reconhecido, mas a causa ainda não é conhecida[42][43].

As manifestações clínicas do choque indiferenciado variam com a etiologia e o estágio de apresentação, mas geralmente incluem hipotensão, oligúria, alteração do estado mental, taquipneia, pele fria e úmida e acidose metabólica (geralmente hiperlactatemia). Esses sinais ajudam a estreitar o diagnóstico diferencial e iniciar terapias empíricas[44][45].

Na abordagem inicial, é crucial estabilizar as vias aéreas e a respiração com oxigênio e ventilação mecânica, se necessário. Deve-se garantir o acesso intravenoso para a administração imediata de fluidos intravenosos (FIVs) com o objetivo de restaurar a perfusão tecidual adequada. A ressuscitação não deve ser adiada para avaliações diagnósticas ou para a cateterização venosa central[46][47][48].

A estratificação de risco é essencial para classificar a gravidade do choque e determinar a necessidade de intervenções imediatas. Essas intervenções podem incluir epinefrina para anafilaxia, pericardiocentese para tamponamento pericárdico, inserção de dreno torácico para pneumotórax hipertensivo, cirurgia para choque hemorrágico ou dissecação aórtica, cardioversão ou marcapasso para arritmias com risco de vida, antibióticos para sepse, procedimentos de revascularização para infarto do miocárdio, trombólise para embolia pulmonar maciça e glicocorticoides para crise adrenal[48].

Para a avaliação diagnóstica inicial, deve-se obter um histórico completo e realizar um exame físico abrangente, incluindo avaliação das membranas mucosas, lábios, língua, veias do pescoço, pulmões, coração, abdômen, pele e articulações. A telemetria de cabeceira e/ou eletrocardiografia são recomendadas. Os testes laboratoriais devem incluir níveis de lactato sérico, testes de função renal e hepática, troponina, peptídeo natriurético cerebral, hemograma completo, coagulograma e análise de gases sanguíneos. Testes adicionais podem ser necessários conforme a suspeita. A radiografia portátil de tórax e a ultrassonografia no local são frequentemente indicadas, e a tomografia computadorizada pode ser usada para investigação adicional[47].

O suporte hemodinâmico deve ser iniciado com a administração de FIVs, geralmente cristaloides, seguidos por vasopressores se os fluidos não forem suficientes para restaurar a perfusão tecidual. A pressão arterial média (MAP) deve ser mantida entre 65 e 70 mmHg para evitar danos associados a metas mais altas[45].

O diagnóstico de choque é baseado em uma combinação de características clínicas, bioquímicas e hemodinâmicas. O choque é então classificado e a etiologia é determinada com base na avaliação diagnóstica. Terapias empíricas, como antibióticos, devem ser administradas precocemente e o tratamento ajustado conforme o diagnóstico se torna mais claro. Monitorar continuamente as respostas ao tratamento e ajustar as terapias conforme necessário é crucial para um manejo eficaz do



choque[48].

O choque cardiogênico é uma condição clínica caracterizada pela perfusão inadequada dos tecidos devido à disfunção cardíaca. Neste texto, revisaremos o tratamento e o prognóstico do choque cardiogênico associado ao infarto agudo do miocárdio (IM). A fisiopatologia, as manifestações clínicas e o diagnóstico desse distúrbio são discutidos separadamente[48].

Desde meados da década de 1970, a incidência de choque cardiogênico complicando o IM agudo tem diminuído. Em um estudo de uma área metropolitana dos Estados Unidos, a incidência foi de cerca de 7% entre 1975 e 1990, reduzindo para 5,5% a 6% desde então. Essa redução está em parte associada ao aumento do uso de estratégias de reperfusão coronária para o IM, que limitam o tamanho do infarto, diminuem o risco de choque e melhoram a sobrevivência[48].

Para o tratamento do choque cardiogênico, adotamos uma abordagem sequencial com uma equipe multidisciplinar de choque[48][49][50][51]:

1.Suporte Ventilatório: Iniciado em pacientes que atendem aos critérios para proteger as vias aéreas, tratar insuficiência respiratória aguda e aumentar o pH arterial na acidose metabólica.

2.Suporte Hemodinâmico: Começa geralmente com agentes inotrópicos ou norepinefrina em pacientes com hipotensão acentuada. A bomba de balão intra-aórtico não é rotineiramente utilizada, mas pode ser benéfica em pacientes com defeitos mecânicos.

3.Terapia Médica: Evitamos betabloqueadores e administramos aspirina 325 mg, mas o bloqueador do receptor P2Y12 oral é dado somente após a angiografia coronária diagnóstica.



### **Suporte Ventilatório[48]**

O suporte ventilatório pode ser necessário para proteger as vias aéreas, tratar a insuficiência respiratória aguda devido a edema pulmonar cardiogênico e aumentar o pH arterial na acidose metabólica.

### **Suporte Hemodinâmico[49]**

O manejo da hipotensão e hipoperfusão é essencial, utilizando métodos farmacológicos e mecânicos para reverter a hipotensão e manter a perfusão de órgãos vitais. O suporte circulatório mecânico é necessário principalmente para pacientes nos estágios D e E da Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI).

O status do volume deve ser monitorado cuidadosamente. Pacientes com hipovolemia podem se beneficiar de desafios de volume intravenoso, enquanto aqueles com sobrecarga de volume e edema pulmonar podem precisar de diuréticos e outras terapias. O choque cardiogênico pode ser secundário ao choque ventricular direito, e a administração excessiva de fluidos deve ser evitada.

### **Vasopressores e Inotrópicos[50]**

Iniciamos a terapia com norepinefrina, um vasopressor potente com algumas propriedades inotrópicas positivas. O uso de dopamina é limitado devido ao risco de aumento da resistência vascular sistêmica e efeitos indesejados. A epinefrina é geralmente evitada devido ao risco aumentado de deterioração.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em conclusão, a vasoconstrição é o resultado de um delicado equilíbrio entre



diversos sistemas e receptores, cada um desempenhando um papel fundamental na regulação do tônus vascular e da pressão arterial. A compreensão aprofundada desses mecanismos é essencial para o manejo eficaz de disfunções hemodinâmicas, especialmente em ambientes de terapia intensiva e cardiologia. A administração de vasopressores e inotrópicos, portanto, deve ser cuidadosamente planejada, levando em consideração a fisiopatologia subjacente, o estado volêmico do paciente, e as propriedades específicas de cada agente farmacológico. O objetivo primordial é restaurar a perfusão tecidual adequada e preservar a função dos órgãos, minimizando ao máximo os efeitos adversos.

Além disso, o manejo desses agentes deve ser dinâmico, ajustado continuamente à medida que o estado clínico do paciente evolui, garantindo assim uma abordagem que maximize a eficácia terapêutica enquanto minimiza os riscos. Em particular, o uso de vasopressores como a vasopressina e seus análogos, como a terlipressina, em pacientes com choque vasodilatador, como o choque séptico refratário, deve ser feito com cautela, devido aos potenciais efeitos adversos e à necessidade de monitoramento rigoroso.

Esses fatores destacam a importância de um manejo atento e de um monitoramento rigoroso dos pacientes em uso de vasopressores e inotrópicos, visando otimizar os resultados e minimizar as complicações associadas. No caso específico do choque cardiogênico, o prognóstico de curto prazo é geralmente reservado, com uma mortalidade hospitalar superior a 50%. Entretanto, um manejo eficaz, incluindo revascularização precoce, é fundamental para melhorar os desfechos a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Souza, T.R., Carvalho, G.R., Pacheco, T.G., Souza, B.C., & Melo, I.L. (2024). CHOQUE CARDIOGÊNICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*.
2. Garnica Camacho, C.E., Rivero Sigarroat, E., & Domínguez Cherit, G. (2019). Choque



- cardiogênico: de la definición al abordaje. *Medicina Crítica*.
3. Portilla, E.V. (2023). Identificación y manejo del choque cardiogénico en la sala de emergencia. *INSPILIP*.
  4. Palazzo, J.R. (2001). Choque circulatório: definição, diagnóstico diferencial e etiologias.
  5. Aguirre, E.L., Díaz, J.R., & Farfán, D.T. (2012). Choque cardiogénico en síndrome coronario agudo: causas, criterios diagnósticos, tratamiento y mortalidad en el Instituto Nacional del Corazón en Lima- Perú. *Revista Médica Herediana*, 19, 138-144.
  6. AHLQUIST RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol*. 1948 Jun;153(3):586-600. doi: 10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586. PMID: 18882199.
  7. ALLWOOD MJ, COBBOLD AF, GINSBURG J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine. *Br Med Bull*. 1963 May;19:132-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a070031. PMID: 14012200.
  8. Williamson AP, Seifen E, Lindemann JP, Kennedy RH. WB4101- and CEC-sensitive positive inotropic actions of phenylephrine in rat cardiac muscle. *Am J Physiol*. 1994 Jun;266(6 Pt 2):H2462-7. doi: 10.1152/ajpheart.1994.266.6.H2462. PMID: 7912902.
  9. Catt KJ, Mendelsohn FA, Millan MA, Aguilera G. The role of angiotensin II receptors in vascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6 Suppl 4:S575-86. doi: 10.1097/00005344-198406004-00004. PMID: 6083400.
  10. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Camsooksai J, Darnell R, Gordon AC, Henry D, Hudson N, Mason AJ, Saull M, Whitman C, Young JD, Rowan KM, Mouncey PR; 65 trial investigators. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Mar 10;323(10):938-949. doi: 10.1001/jama.2020.0930. PMID: 32049269; PMCID: PMC7064880.
  11. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):639-60. doi: 10.1097/00003246-199903000-00049. PMID: 10199548.
  12. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Chapman MJ, Leppard P. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med*. 1993 Jan;21(1):70-7. doi: 10.1097/00003246-199301000-00015. PMID: 8420733.
  13. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? *Crit Care Med*. 1981 Jun;9(6):437-43. doi:



- 10.1097/00003246-198106000-00001. PMID: 7226863.
14. Packman MI, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med.* 1983 Mar;11(3):165-9. doi: 10.1097/00003246-198303000-00003. PMID: 6831886.
15. Datar S, Gutierrez E, Schertz A, Vachharajani V. Safety of Phenylephrine Infusion Through Peripheral Intravenous Catheter in the Neurological Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2018 Oct;33(10):589-592. doi: 10.1177/0885066617712214. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28569131.
16. Ballieu P, Besharatian Y, Ansari S. Safety and Feasibility of Phenylephrine Administration Through a Peripheral Intravenous Catheter in a Neurocritical Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2021 Jan;36(1):101-106. doi: 10.1177/0885066619887111. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31757173.
17. Lherm T, Troché G, Rossignol M, Bordes P, Zazzo JF. Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med.* 1996 Mar;22(3):213-9. doi: 10.1007/BF01712239. PMID: 8727434.
18. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med.* 1980 Aug;69(2):262-6. doi: 10.1016/0002-9343(80)90387-3. PMID: 7405947.
19. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993 Jun;103(6):1826-31. doi: 10.1378/chest.103.6.1826. PMID: 8404107.
20. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995 Oct 19;333(16):1025-32. doi: 10.1056/NEJM199510193331601. PMID: 7675044.
21. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994 Jun 16;330(24):1717-22. doi: 10.1056/NEJM199406163302404. PMID: 7993413.
22. Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, Meijers J, Vroom MB, Büller HR, Levi M. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet.* 2002 Mar 9;359(9309):849-50. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07920-5. PMID: 11897286.
23. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, Reilley TE, Townsend MC, Flancbaum L. Experience



- with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med.* 1991 Nov;19(11):1395-400. doi: 10.1097/00003246-199111000-00016. PMID: 1935160.
24. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, Oshumi H, Takezawa J, Yoshiya I. Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* 1982 Jul;10(7):432-5. doi: 10.1097/00003246-198207000-00003. PMID: 7083867.
25. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med.* 2003 Jun;31(6):1659-67. doi: 10.1097/01.CCM.0000063045.77339.B6. PMID: 12794401.
26. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, Butterworth JF, James RL, Scuderi PE. Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology.* 2000 Feb;92(2):338-46. doi: 10.1097/00000542-200002000-00013. PMID: 10691218.
27. Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med.* 1995 Dec;23(12):1962-70. doi: 10.1097/00003246-199512000-00004. PMID: 7497718.
28. Al-Hesayen A, Azevedo ER, Newton GE, Parker JD. The effects of dobutamine on cardiac sympathetic activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Apr 17;39(8):1269-74. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01783-7. PMID: 11955843.
29. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):779-89. doi: 10.1056/NEJMoa0907118. PMID: 20200382.
30. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, Friesenecker B, Hasibeder WR. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation.* 2003 May 13;107(18):2313-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000066692.71008.BB. Epub 2003 May 5. PMID: 12732600.
31. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Côté EP. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1889-1900. doi: 10.1001/jama.2018.4528. PMID: 29801010; PMCID: PMC6583502.



32. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*. 2004 Oct;59(10):993-1001. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03877.x. PMID: 15488059.
33. Polito A, Parisini E, Ricci Z, Picardo S, Annane D. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2012 Jan;38(1):9-19. doi: 10.1007/s00134-011-2407-x. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22127480.
34. Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, Jochberger S, Mayr V, Schmittinger CA, Lorenz I, Schmid S, Westphal M, Grander W, Luckner G. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med*. 2010 Jan;36(1):57-65. doi: 10.1007/s00134-009-1630-1. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19756505.
35. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, Ulmer H, Hasibeder WR. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1394-8. doi: 10.1097/01.CCM.0000059722.94182.79. PMID: 12771608.
36. Leather HA, Segers P, Berends N, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med*. 2002 Nov;30(11):2548-52. doi: 10.1097/00003246-200211000-00024. PMID: 12441768.
37. Kahn JM, Kress JP, Hall JB. Skin necrosis after extravasation of low-dose vasopressin administered for septic shock. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1899-901. doi: 10.1097/00003246-200208000-00038. PMID: 12163813.
38. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 1994 Nov 2;272(17):1354-7. PMID: 7933396.
39. Bohr DF. Adrenergic receptors in coronary arteries. *Ann N Y Acad Sci*. 1967 Feb 10;139(3):799-807. doi: 10.1111/j.1749-6632.1967.tb41248.x. PMID: 5232343.
40. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, Hou PC. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jul 14;11:1047-59. doi: 10.2147/TCRM.S80060. PMID: 26203253; PMCID: PMC4508075.
41. HORWITZ D, FOX SM 3D, GOLDBERG LI. Effects of Dopamine in man. *Circ Res*. 1962 Feb;10:237-43. doi: 10.1161/01.res.10.2.237. PMID: 14449132.



42. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518.
43. Rodgers KG. Cardiovascular shock. *Emerg Med Clin North Am*. 1995 Nov;13(4):793-810. PMID: 7588190.
44. Churpek MM, Zdravecz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Oct 15;192(8):958-64. doi: 10.1164/rccm.201502-0275OC. PMID: 26158402; PMCID: PMC4642209.
45. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288. Erratum in: *JAMA*. 2016 May 24-31;315(20):2237. doi: 10.1001/jama.2016.5850. PMID: 26903335; PMCID: PMC5433435.
46. Liu VX, Morehouse JW, Marelich GP, Soule J, Russell T, Skeath M, Adams C, Escobar GJ, Whippy A. Multicenter Implementation of a Treatment Bundle for Patients with Sepsis and Intermediate Lactate Values. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jun 1;193(11):1264-70. doi: 10.1164/rccm.201507-1489OC. PMID: 26695114; PMCID: PMC4910898.
47. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, Narasimhan M, Koenig SJ, Mayo PH. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med*. 2015 Sep;10(9):581-5. doi: 10.1002/jhm.2394. Epub 2015 May 26. PMID: 26014852.
48. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. PMID: 34447992.
49. Rossello X, Bueno H, Gil V, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Alquézar-Arbé A, Espinosa B, Raposeiras-Roubín S, Müller CE, Mebazaa A, Maggioni AP, Pocock S, Chioncel O, Miró Ò; ICA-SEMES Research Group\*. Synergistic Impact of Systolic



- Blood Pressure and Perfusion Status on Mortality in Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2021 Mar;14(3):e007347. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007347. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33677977.
50. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 15;62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23747642.
51. Thomas SS, Nohria A. Hemodynamic classifications of acute heart failure and their clinical application: – an update –. *Circ J.* 2012;76(2):278-86. doi: 10.1253/circj.cj-11-1441. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22240601.