

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

**Artigo de
Revisão
Bibliográfica**

Hipotermia Terapêutica na Paragem Córdio-Respiratória

Sofia Neves dos Santos Teixeira Pinto

Orientador: Professor Dr. Mário Paulo Canastra Azevedo Maia

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar | Porto 2012

RESUMO

A paragem cárdio-respiratória tem consequências devastadoras para o indivíduo. Para que este sobreviva com uma boa capacidade neurológica, deve ocorrer de imediato ressuscitação cardiopulmonar, suporte avançado de vida e bons cuidados pós-paragem cárdio-respiratória. A síndrome pós-paragem cárdio-respiratória, envolve 4 etapas fundamentais nas quais se desenvolvem as lesões multiorgânicas. É na primeira etapa, lesão cerebral pós-paragem cardíaca, que a hipotermia terapêutica tem a sua maior aplicabilidade tendo sido considerado um método eficaz na redução das lesões neurológicas e na mortalidade.

O conceito da hipotermia terapêutica tem mais de 200 anos, sendo que só em 2002 foram publicadas recomendações formais a aconselhar o seu uso em pacientes comatosos após paragem cardíaca fora do hospital e só em 2005 passou a ser parte integrante dos *guidelines* de ressuscitação europeus e americanos.

A hipotermia terapêutica, tem diferentes graus de arrefecimento, sendo que no grau leve (entre 32 a 35°C) consegue-se uma melhoria no desempenho neurológico, sem acarretar grandes efeitos laterais. A terapêutica de hipotermia demonstrou ter grandes benefícios, com destaque para a redução da taxa metabólica cerebral, diminuição da apoptose e ainda redução da resposta inflamatória local. As complicações maiores desta terapêutica são o desenvolvimento de arritmias cardíacas, coagulopatias, hiperglicemia e sépsis.

A técnica baseia-se em três estádios: a indução do arrefecimento, a sua manutenção e ainda o reaquecimento.

É consensual o uso da hipotermia terapêutica, temperatura de 32 a 34°C durante 12 a 24h, em todos os doentes em coma após recuperação espontânea da circulação devido a paragem cárdio-respiratória em fibrilhação ventricular fora do hospital. Sendo que a fase reaquecimento deve ser mantida a um ritmo lento (0,25 a 0,5°C por hora). Existe contudo alguma controvérsia, em relação à temperatura alvo ideal, ao tempo de arrefecimento e de reaquecimento, bem como a eficácia desta técnica em outros ritmos de paragem.

Palavras-chave:

hipotermia terapêutica, neuroprotecção, paragem cárdio-respiratória, ressuscitação cardiopulmonar, síndrome pós-paragem cárdio-respiratória, técnicas de arrefecimento, técnicas de monitorização de temperatura

ABSTRACT

The cardiorespiratory arrest has devastating consequences for the individual. For this to survive with undamaged neurological function, a cardiopulmonary resuscitation maneuver must be performed immediately, together with advanced life support and good post cardiorespiratory arrest medical care. The post cardiorespiratory arrest syndrome involves four basic stages in which multiorgan injuries take place. It is in the first stage (post cardiac arrest brain injury) that the therapeutic hypothermia has its greatest applicability, having been considered an effective method for reducing neurological damage and death rates.

The concept of therapeutic hypothermia has more than 200 years, although only in 2002 formal recommendations were published advising its use in comatose patients after suffering from a cardiac arrest outside the hospital, and only in 2005 it became part of the European and American resuscitation guidelines.

The therapeutic hypothermia has different degrees of cooling. With a mild cooling (between 32-35 °C) an improvement in neurological performance is achieved without causing major side effects. The therapeutic hypothermia was shown to have great benefits, namely in reducing the cerebral metabolic rate, decreasing apoptosis and also in diminishing local inflammatory response. The major complications of this therapy are the development of cardiac arrhythmias, coagulopathy, hyperglycemia, and sepsis.

The technique is based on three stages: induction of cooling, temperature maintenance and finally rewarming.

It is generally accepted the use of therapeutic hypothermia at temperatures of 32° to 34 °C from 12 to 24 hours in all comatose patients after spontaneous recovery of circulation due to cardiorespiratory arrest with ventricular fibrillation outside the hospital. As for the rewarming phase it should be performed at a slow rate (0.25 to 0.5 ° C per hour). However, there is some controversy regarding the ideal target temperature, the period of cooling and rewarming, and the effectiveness of this technique to other arrest rhythms.

Keywords:

therapeutic hypothermia, neuroprotection, cardiorespiratory arrest, cardiopulmonary resuscitation, post cardiorespiratory arrest syndrome, cooling techniques, techniques for monitoring temperature

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família e amigos que sempre me acompanharam ao longo de todo o curso de Medicina.

Ao meu orientador Professor Dr. Mário Paulo Canastra Azevedo Maia, pelo incentivo, disponibilidade e orientação prestados.

Ao Professor Dr. António Marques pelo apoio e material fornecido.

Índice

Introdução	2
História	2
Paragem Córdio-Respiratória	3
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Ritmos eléctricos de PCR	6
Síndrome pós-PCR	7
Desenvolvimento	11
Hipotermia	11
Mecanismo de acção e efeito fisiológico	11
Complicações da Hipotermia	13
A técnica	14
Hipotermia na Paragem Córdio-Respiratória	17
PCR em ritmos desfibrilháveis e não desfibrilháveis	19
Factores de prognóstico	19
Indicações Actuais	20
Conclusões	22
Referências bibliográficas	23
ANEXOS	28

Introdução

O conceito e o uso de hipotermia terapêutica (HT) com o objectivo de melhorar as consequências neurológicas de diversos eventos clínicos, tem vindo a ganhar popularidade nos últimos anos (1). De facto a hipotermia, até então vista meramente como um estado de anormalidade fisiológica em que a temperatura desce abaixo do normal (<35°C), é o resultado da exposição do organismo ao frio intenso, quando os mecanismos reguladores, cutâneos e nervosos diminuem rapidamente. Após a queda da temperatura, a produção de calor é deprimida e o arrefecimento do sistema nervoso central (SNC) leva à supressão dos controlos hipotalâmicos (2).

Ensaio clínicos em humanos e em animais (3, 4) demonstraram os efeitos benéficos na diminuição da temperatura corporal num vasto leque de circunstâncias. Dentro destas incluem-se procedimentos cirúrgicos em que é necessário interromper o fluxo sanguíneo cerebral, como cirurgias cardíacas ou intracranianas. Mais recentemente a utilização de HT na paragem cárdio-respiratória em doentes comatosos com retorno espontâneo da circulação (ROSC), demonstrou ser o tratamento mais eficaz na redução das lesões neurológicas e na mortalidade (5). Não é ainda claro se terapêuticas adicionais, utilizadas em combinação com a hipotermia podem melhorar os resultados (6).

História

O desenvolvimento histórico da hipotermia iniciou-se há mais de 200 anos e já na época existem documentadas aplicações da hipotermia na medicina.

Em 1803 foi descrito um modelo russo de ressuscitação que visava cobrir um paciente com neve e aguardar pela ROSC (7). Quase 11 anos depois, na campanha de Napoleão Bonaparte sobre a Rússia, Baron Larrey usou a hipotermia para preservar membros lesados e como anestésico em amputações (8). Passado mais de um século, em 1937, o Dr. Temple Fay, arrefece um paciente a 32°C por 24h, com o objectivo de atrasar o crescimento de células neoplásicas (9) e em 1940 Smith e Fay estudam os efeitos fisiológicos da hipotermia em pacientes com cancro (10).

Um médico nazi, de seu nome Sigmund Rascher, conduziu uma experiência em 1942, onde testou os efeitos da hipotermia em prisioneiros. Os resultados desta experiência seriam utilizados para tratar pilotos alemães que eram abatidos no Mar do Norte e inevitavelmente morriam de hipotermia. Neste contexto, os prisioneiros eram submersos em águas gélidas, durante o inverno da Polónia e simultaneamente era-lhes medida a temperatura retal, a frequência cardíaca e o nível de consciência. A maioria destes prisioneiros morria congelado, enquanto outros submetidos a manobras de ressuscitação sobreviviam, sendo o banho morno o método preferido para reverter a hipotermia (11).

Em 1953, Bigelow McBirnie usando modelos animais, demonstrou os efeitos benéficos da hipotermia no coração e cérebro de pacientes sujeitos a cirurgias cardíacas (4) e em 1955

Rosomoff e Gilbert demonstraram a correlação directa entre a pressão e volume intracranianos com a temperatura corporal (12). Por esta ocasião já era consensual que a hipotermia reduzia a taxa metabólica cerebral, através de uma diminuição no consumo de oxigénio e do fluxo sanguíneo. Por isso, em 1959, começou a ser largamente usada tanto em neurocirurgia como em cirurgias cardíacas (13).

Fora das áreas cirúrgicas as indicações para a hipotermia terapêutica multiplicavam-se. Benson e colegas desenvolveram uma série de estudos de casos em que testaram os efeitos da hipotermia na paragem cardíaca (14). Verificaram que estes pacientes tiveram um boa evolução o que gerou grande entusiasmo. No entanto, com o uso da hipotermia complicações como disritmias cardíacas, nomeadamente fibrilhação ventricular (FV) (15) começaram a surgir, o que conduziu ao abandono desta técnica (8). Consequentemente até 1990 o uso da HT diminuiu substancialmente. Alguns cientistas resistentes não se resignaram e continuaram a fazer experiências em modelos animais com a hipotermia. Foi em 2002 que um estudo publicado no *New England Journal- Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic resultado after cardiac arrest* (16), recuperou novamente o tema da hipotermia convencendo o ILCOR- International Liaison Committee on Resuscitation (da qual fazem parte, entre outros, a AHA-American Heart Association e o ERC-European Resuscitation Council) a produzir recomendações formais para o uso da hipotermia terapêutica como uma modalidade de tratamento para pacientes comatosos após paragem cardíaca fora do hospital. Os resultados deste estudo demonstraram uma evolução neurológica mais favorável e uma diminuição na mortalidade aos 6 meses no grupo submetido à hipotermia quando comparados ao grupo normotérmico, respectivamente 55% vs 39% e 41% vs 55%.

Recentemente em 2005 a hipotermia terapêutica foi incluída nos *guidelines* de ressuscitação da AHA e da ERC, como o tratamento de eleição em pacientes comatoso com ROSC pós-paragem cardíaca fora do hospital em ritmo inicial de fibrilhação ventricular. Até à data novos estudos têm sido conduzidos para explorar o uso da hipotermia em outras áreas (TCE- traumatismo crânio encefálico, AVC- acidente vascular cerebral, lesões medulares, asfixia neonatal e situações de quase-afogamento) e em outras circunstâncias (paragem cardíaca em outros ritmos e em paragens intra-hospitalares).

Paragem Córdio-Respiratória

A paragem cardíaca refere-se à paragem abrupta da actividade cardíaca com colapso hemodinâmico. Esta pode ser reversível mediante intervenção imediata, mas leva à morte na sua ausência (17).

Existe uma distinção clara entre este termo e o colapso cardio-vascular, onde ocorre uma súbita perda de fluxo sanguíneo efectivo devido a factores cardíacos e/ou vasculares periféricos que podem reverter espontaneamente (ex.: síncope neurocardiogénica, síncope vasovagal) ou apenas após intervenções (ex.: paragem cardíaca) (17).

Este é um evento que ocorre maioritariamente em indivíduos com doença cardíaca estrutural, particularmente com doença coronária.

Para que uma vítima de PCR sobreviva com uma boa capacidade neurológica, tem de ocorrer de imediato ressuscitação cárdio-pulmonar, suporte avançado de vida e essencialmente bons cuidados pós-PCR. Há fortes indícios que asseguram que os cuidados sistemáticos pós-PCR podem efectivamente melhorar a possibilidade de sobrevivência com uma boa qualidade de vida (18), sendo a hipotermia terapêutica a face mais visível destes cuidados.

Epidemiologia

No ano de 1999 existiram cerca de 460.000 mortes súbitas cardíacas nos EUA, entre um total de 728.743 mortes de origem cardíaca (19). Dentro destas mortes súbitas cardíacas 36% foram paragens cardíacas intra-hospitalares e 64% foram paragens cardíacas fora do hospital (19).

As taxas de mortalidade de pacientes com paragens cardíacas que atingiram ROSC variam largamente entre estudos, pensa-se que isto se deve ao facto de não haver uniformidade no conceito de ROSC e mesmo no cálculo das taxas de mortalidade entre os diversos estudos. As taxas de mortalidade de alguns desses estudos estão descritas na tabela 1.

Mortalidade PCR fora do hospital com ROSC	
Ontario Pre-Hospital advanced life support (3)	65 %
Canadian Critical Care Research Network (4)	65 %
United Kingdom (5)	71,4 %
Norway* (6)	63 %

Tabela 1 –Taxas de mortalidade em diferentes estudos, de pacientes com ROSC após paragem cardíaca

*Média das taxas de mortalidade de 4 diferentes hospitais de Norway

Baseando-nos em informação recolhida na base de dados da NRCPR (National Registry of Cardio Pulmonar Resuscitation), pode-se dividir as taxas de mortalidade após PCR fora do hospital em pacientes com qualquer ROSC e pacientes com ROSC após 20min da paragem (tabela 2) (20).

	Mortalidade PCR fora do hospital com ROSC	Mortalidade PCR fora do hospital com ROSC >20min
Adultos	67%	62%
Crianças	55%	49%

Tabela 2 –Taxas de mortalidade segundo a NRCPR, em adultos e crianças com ROSC 20min depois da PCR e com qualquer tempo para ROSC

Apesar da importância das taxas de mortalidade, é essencialmente relevante falar dos dados referentes ao resultado neurológico e funcional dos sobreviventes à PCR.

O resultado neurológico é avaliado através da CPC (Cerebral Performance Category- anexo II), uma ferramenta bastante útil na categorização dos indivíduos pós paragem cardíaca.

Evidências são sugestivas que o CPC é um bom indicador, embora com limitações, da qualidade de vida e funcional dos indivíduos (21). Os pacientes são categorizados em CPC 1 e CPC 2 se têm um resultado favorável e em CPC 3 ou CPC de maior grau se o resultado é desfavorável (anexo II).

A base de dados da NRCPR revela que 68% de 6485 adultos e 58% de 236 crianças que sobreviveram à PCR, abandonaram o hospital com um CPC de 1 e 2 (20).

Etiologia

A etiologia das paragens cárdio-respiratórias pode englobar causas estruturais, como é o caso de doença arterial coronária, hipertrofia miocárdica, cardiomiopatia dilatada, doenças metabólicas e infiltrativas, doenças valvulares, anormalidades electrofisiológicas estruturais e distúrbios hereditários da estrutura molecular associadas a anormalidades electrofisiológicas (17). Destas causas, a nível mundial e especificamente nas culturas ocidentais, a doença coronária arteroesclerótica é a anormalidade estrutural mais comumente associada à morte súbita cardíaca e à PCR nos adultos de meia-idade e idosos (17).

Causas estruturais	
I.	Doença Arterial Coronária
a.	Anormalidades das artérias coronárias
i.	Lesões arteroescleróticas crónicas
ii.	Lesões agudas activas
iii.	Anormalidade anatómica da artéria coronária
b.	Enfarte agudo do miocárdio
II.	Hipertrofia miocárdica
a.	Secundária
b.	Cardiomiopatia hipertrofia
III.	Cardiomiopatia dilatada
IV.	Doenças inflamatórias e infiltrativas
a.	Miocardite
b.	Doenças inflamatórias não-infecciosas
c.	Doenças infiltrativas
d.	Displasia arritmogénica do VD
V.	Doença cardíaca valvular
VI.	Anormalidades electrofisiológicas estruturais
a.	Vias anómalas na síndrome Wolf-Parkinson-White
b.	Doenças do sistema de condução
VII.	Doenças hereditárias da estrutura molecular associadas a anormalidades electrofisiológicas (ex.: síndrome do QT longo, síndrome de Brugada)
Factores funcionais contribuintes	
I.	Alterações do fluxo sanguíneo coronário
a.	Isquemia transitória
b.	Reperfusão pós-isquemia
II.	Estados de baixo débito cardíaco
a.	Insuficiência cardíaca
i.	Crónica
ii.	Descompensação aguda
b.	Choque
III.	Anormalidades metabólicas sistémicas
a.	Desequilíbrio electrolítico (hipocalémia)
b.	Hipoxemia, acidose
IV.	Distúrbios neurofisiológicos
a.	Flutuações autonómicas; neuronais e humorais
V.	Repostas tóxicas
a.	Efeitos de fármacos pró-arrítmicos
b.	Toxinas cardíacas (ex. cocaína, intoxicação digitálica)
c.	Interações medicamentosas

Tabela 3 – Paragem cardíaca e morte súbita cardíaca, causas estruturais e factores funcionais contribuintes “Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos”(2009) Colapso Cardiovascular, Parada cardíaca e morte súbita cardíaca. In Harrison’s principles of Internal Medicine. (Fauci, Anthony S ed), pp 1707-1713. MacGraw Hill Pub, 17thEd

Entre as restantes causas de paragem cárdio-respiratória encontram-se alguns factores funcionais, sendo que estes nem sempre são cardíacos. Destes factores destacam-se: alterações do fluxo sanguíneo coronário, estados de baixo débito cardíaco, anormalidades metabólicas sistémicas, distúrbios neurofisiológicos e respostas tóxicas (17). Todas estas causas estão descritas em maior detalhe na tabela 3.

As causas não cardíacas mais frequentes (algumas integram parte dos factores funcionais supracitados) são o tromboembolismo pulmonar, o quase afogamento, a intoxicação, o trauma e as hemorragias não traumáticas – tabela 4 (22).

Etiologia	Total n (%)	Irreconhecidas no pré-hospitalar n
Trauma	62 (22,5)	4
Hemorragia não-traumática	36 (13,0)	21
Intoxicação	31 (11,2)	17
Quase afogamento	22 (7,8)	3
Embolia Pulmonar	18 (6,5)	11
Neoplasia	16 (5,8)	5
Massas intracranianas	14 (5,1)	7
Asfixia	14 (5,1)	4
Pneumonia	12 (4,4)	10
Enforcamento	11 (4,0)	0
Asma	5 (1,8)	4
Convulsões	5 (1,8)	2
Síndrome de Morte Súbita infantil	5 (1,8)	0
Intoxicação por Monóxido de Carbono	4 (1,5)	4
Pancreatite Hemorrágica	2 (0,7)	1
Outras	11 (4,0)	5

Tabela 4 – Etiologia detalhada de um estudo de 276 indivíduos com PCR fora do hospital de origem não cardíaca
Kuisma M, Alaspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemiology and resultado. Eur Heart J 1997; 18:1122.

Ritmos eléctricos de PCR

A PCR pode ter vários ritmos de paragem e cada um desses ritmos está associado a um determinado prognóstico.

O mecanismo eléctrico mais comum na PCR é a fibrilhação ventricular (FV), que responde por 50-80% dos casos (17). A probabilidade de ressuscitação nestes pacientes é bastante boa. De facto, 25-40% dos pacientes com PCR causada por FV sobrevivem e têm alta hospitalar (23). A paragem neste ritmo, quando comparada com outros, demonstra igualmente uma maior probabilidade de sobrevivência hospitalar - 34% versus 6% (23). O enfarte agudo do miocárdio é na maioria das situações a causa responsável por FV (23).

As bradicardias graves e persistentes, assistolia e actividade eléctrica sem pulso (AESP) motivam os restantes 20-30% dos casos (17). Normalmente são associadas a mau prognóstico. Na assistolia apenas 10% dos pacientes sobrevivem à admissão hospitalar e somente 2% têm alta após internamento (24). O mau prognóstico dos doentes com assistolia e bradicardia com ritmo idioventricular reduzido, reflecte provavelmente a duração prolongada da paragem cardíaca e a presença de lesões graves e irreversíveis do miocárdio. Em relação a AESP, um estudo de 150 pacientes em PCR fora do hospital, documentou que apenas 23% sobreviveram até admissão hospitalar enquanto 11% teve alta (25).

A taquicardia ventricular (TV) sustentada sem pulso é um mecanismo eléctrico menos comum (17) de bom prognóstico. A sobrevivência com alta hospitalar é cerca de 65-70% (23). Este bom prognóstico deve-se em parte ao facto de esta ser uma arritmia mais organizada, que permite alguma perfusão sistémica durante o seu curso.

Síndrome pós-PCR

No início de 1970 reconheceu-se a existência de uma patologia devido à recuperação espontânea da circulação após um período de longa isquemia a que se chamou de doença pós-ressuscitação. Vladimir Negovsky rapidamente reformulou este conceito para síndrome pós-paragem cardíaca, uma vez que entendeu que o termo “pós ressuscitação” implica que a ressuscitação em si esteja terminada, o que não corresponde inteiramente à realidade dado que quando ocorre ROSC uma nova fase de ressuscitação se inicia (20).

A Síndrome pós-PCR ocorre devido a uma sequência de processos patofisiológicos que envolve múltiplos órgãos. Os quatro componentes chaves desta síndrome são:

1. Lesão cerebral pós-paragem cardíaca
2. Disfunção miocárdica pós-paragem cardíaca
3. Isquemia e resposta de reperfusão sistémica
4. Persistência da patologia que precipitou a paragem

Na tabela 5 estão enunciadas as 4 etapas da desta síndrome, sendo discriminado para cada uma a patofisiologia, manifestações clínicas e potenciais tratamentos (20).

A gravidade deste processo engloba várias variantes como o grau de isquemia a que o indivíduo esteve sujeito, a patologia de base que provocou a paragem e a condição do paciente previamente à paragem (20). Se a ROSC for estabelecida rapidamente após o início da paragem a síndrome não se desenvolve.

A lesão cerebral é responsável por aproximadamente 2/3 das mortes por paragem cardíaca fora do contexto hospitalar. Podendo manifestar-se clinicamente como coma persistente, como um estado mioclónico, como convulsões, como uma disfunção neurocognitiva e em alguns casos como morte cerebral (26).

Síndrome	Patofisiologia	Manifestações Clínicas	Potenciais tratamentos
Lesão cerebral pós-paragem cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Anormal autoregulação cerebrovascular • Edema Cerebral • Neurodegeneração pós-isquémica 	<ul style="list-style-type: none"> • Coma • Convulsões • Mioclonias • Disfunção congénita • Estado vegetativo persistente • Parkinsonismo secundário • Enfarte cortical • Enfarte medular • Morte cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotermia Terapêutica • Optimização hemodinâmica precoce • Protecção das vias aéreas e ventilação mecânica • Controlo das convulsões • Oxigenoterapia controlada (SaO₂ 94%-96%) • Cuidados de suporte
Disfunção miocárdica pós-paragem cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Hipocinésia global (atordoamento miocárdico) • Débito cardíaco reduzido • Síndrome Coronária Aguda (SCA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Revascularização precoce do EAM • Hipotensão • Disritmias • Colapso Cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimização hemodinâmica precoce • Fluídos intravenosos • Inotrópicos • LVAD • IABP • ECMO
Isquemia e resposta de reperfusão sistémica	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta inflamatória sistémica • Anormal vasoregulação • Aumento da coagulação • Supressão adrenal • Deficiente suprimento e utilização de O₂ aos tecidos • Resistência à infecção diminuída 	<ul style="list-style-type: none"> • Isquemia/hipoxia tecidual • Hipotensão • Colapso cardiovascular • Pirexia (Febre) • Hiperglicemia • Falência multi-orgânica • Infecção 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimização hemodinâmica precoce • Fluídos intravenosos • Vasopressores • Hemofiltração de alto-volume • Controlo da temperatura • Controlo glicémico • Antibióticos para infecção documentada
Persistência da patologia que precipitou a paragem	<ul style="list-style-type: none"> • Doença cardiovascular (SCA/EAM, cardiomiopatia) • Doença Pulmonar (Asma, DPOC) • Doença do SNC (AVC) • Doença Tromboembólica (TEP) • Tóxicos (Overdose, venenos) • Infecção (Sépsis, Pneumonia) • Hipovolémia (hemorragia, desidratação) 	<ul style="list-style-type: none"> • Específica à etiologia, mas complicada pela presença de síndrome pós-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenções específicas da doença guiadas pela condição do doente com a presença concomitante da síndrome pós-PCR

Tabela 5 – Síndrome pós-paragem cárdio-respiratória: patofisiologia, manifestações clínicas e potenciais tratamentos

LVAD - Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerdo

ECMO - Oxigenação extracorporea por membrana

IABP – Bomba com Balão Intra-Aórtico

Nolan, J. P., R. W. Neumar, et al. (2008). "Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. (...) Resuscitation 79(3): 350-379.

1) Lesão cerebral pós-paragem cardíaca

Durante a paragem cardíaca, a perfusão cerebral pára e inicia-se uma cascata de eventos patológicos. Em 10s há perda de consciência, após 20s o EEG torna-se isoeléctrico e começa a ocorrer glicólise anaeróbica com depleção das reservas energéticas (27).

Os mecanismos maioritariamente responsáveis pelas lesões cerebrais envolvem processos como: excitotoxicidade, alteração na homeostasia do cálcio, cascatas de proteases patológicas, formação de radicais livres e activação das vias de morte celular (20). Muitos destes eventos ocorrem horas ou dias após a ROSC.

A reperfusão macroscópica após a ROSC é inicialmente hiperémica face à elevada pressão de perfusão cerebral e a uma disfunção da autoregulação cérebro-vascular (28). Embora este efeito seja benéfico para aumentar o aporte sanguíneo ao cérebro anóxico pode exacerbar o edema cerebral (7).

As trombozes intravasculares aparecem, mesmo havendo uma boa pressão de perfusão, como consequência de uma deficiente perfusão microcirculatória (29). A hipótese de trombólise durante a paragem cardíaca foi investigada em modelos animais e mais recentemente num estudo envolvendo o Tenectaplastase, que não demonstrou aumentar a sobrevivência após 30 dias de PCR fora do hospital quando comparado com o placebo (20).

Embora o fornecimento de oxigénio a nível microcirculatório seja fundamental, sabe-se actualmente que demasiado oxigénio durante os estágios iniciais de reperfusão gera uma grande quantidade de radicais livres que promovem a lesão neuronal (20).

A lesão cerebral que ocorre devido à privação de O₂, pode desenvolver-se nos dias subsequentes à paragem cárdio-respiratória se outros factores se sobrepuserem. A hipotensão, a hipoxémia, o edema cerebral e a deficiente autoregulação cerebrovascular são exemplos destes (20).

Por fim outras condições que promovem as lesões cerebrais e que não estão directamente relacionados ao oxigénio, são a hiperglicemia, as convulsões e a hipertermia (20).

Em relação a este último, sabe-se actualmente que a elevação da temperatura acima do normal pode impedir a recuperação neurológica. A etiologia da febre após paragem cardíaca pode estar relacionada com activação de citocinas inflamatórias, num processo em tudo semelhante à sepsis (18). De facto existem estudos que apontam que após cada grau Celsius superior a 37°, maior é o risco de lesões graves, coma ou mesmo estado vegetativo persistente (CPC 3-4) (30).

2) Disfunção miocárdica pós-paragem cardíaca

A disfunção miocárdica é um importante componente da síndrome pós-PCR. No período imediato pós-ressuscitação, a pressão venosa central e a pressão de encravamento pulmonar estão aumentadas, enquanto o débito cardíaco se encontra consideravelmente diminuído. Passadas algumas horas estas alterações voltam à normalidade, sugerindo que este estado

transitório é essencialmente devido a um atordoamento do miocárdio mais do que propriamente devido a um enfarte (31). O atordoamento é difuso e global, envolvendo a função sistólica e diastólica em ambos os ventrículos (31).

Indivíduos que desenvolvem disfunção miocárdica pós-paragem demoram mais tempo a atingir a ROSC, necessitam de mais bólus de adrenalina e de maior número de desfibrilhações (32). Adicionalmente a condição do ventrículo esquerdo antes deste evento, é um factor por si só determinante na evolução a longo prazo pós-ressuscitação destes doentes (31).

3) Isquemia e resposta de reperfusão sistémica

A paragem cardíaca é o estado mais grave de choque cardiogénico. Durante esta o fluxo sanguíneo pára e conseqüentemente é interrompida tanto a entrega de O₂ aos tecidos como a remoção de metabolitos celulares (33). Este suprimento inadequado de O₂ pode persistir, mesmo após a ROSC, se houver disfunção do miocárdio, instabilidade hemodinâmica e insuficiência microcirculatória (20).

A privação de O₂ conduz à activação endotelial e a uma inflamação sistémica que prediz uma posterior falência multi-orgânica e morte (34).

Associada a esta privação, ocorre concomitantemente uma activação das vias imunológicas e da coagulação que aumentam o risco de infecção e falência de órgãos (sendo semelhante ao mecanismo da sépsis) (20, 34). Esta disfunção da coagulação é o resultado de uma activação marcada dos factores da coagulação e formação de fibrina após uma paragem cardíaca prolongada que não é contrabalançada pela adequada activação da fibrinólise endógena. Estas alterações conduzem a distúrbios de reperfusão, como o fenómeno de “no reflow” cerebral (ocorrência de hiperemia seguido por um declínio gradual na perfusão até que este praticamente se extingue), através do depósito de fibrina e da formação de microtrombos (35).

As manifestações clínicas da isquemia/resposta de reperfusão, incluem depleção de volume intravascular, anormal vasorregulação, deficiente suprimento de O₂ e aumento da susceptibilidade à infecção (20).

4) Persistência da patologia que precipitou a paragem

A persistência da patologia que precipitou a paragem pode influenciar a morbidade pós-PCR, deve ser por isso identificada e se possível tratada de imediato. Os exemplos mais comuns são o EAM que corresponde a aproximadamente metade das paragens-cardíacas, o tromboembolismo pulmonar que responde por 2-10% e outras causas, como o trauma, sépsis, overdose e doenças pulmonares primárias (ex.DPOC) (33).

Desenvolvimento

Hipotermia

Mecanismo de acção e efeito fisiológico

A hipotermia como técnica terapêutica pode ter diferentes efeitos e complicações, consoante o grau de arrefecimento atingido. Na tabela 1 estão enunciados os diferentes graus de hipotermia (36).

Classificação dos Graus de Hipotermia

HT Leve	32 a 35°C
HT Moderada	28 a 32°C
HT Grave	< 28°C

Tabela 6 -Classificação dos graus de Hipotermia
Mechem CC, Danzl DF. Accidental hypothermia in adults. Up To Date. (2012).

Entre estes diferentes graus de arrefecimento, é consensual que o uso de hipotermia leve em vez de uma hipotermia moderada a elevada, consegue uma melhoria no desempenho neurológico pós lesão cerebral, sem acarretar tantos efeitos laterais (37).

Durante muito tempo pensou-se que os efeitos benéficos da hipotermia se esgotavam na redução da taxa metabólica cerebral, levando à diminuição do consumo de O₂ e de glicose pelas células. De facto o metabolismo cerebral diminui 6 a 10% por cada 1°C de diminuição da temperatura corporal (38), no entanto este é apenas um dos vários efeitos positivos da hipotermia.

Ainda no que concerne às alterações metabólicas, para além do decréscimo no consumo de O₂ e de produção de CO₂ pelas células, há um aumento dos níveis de ácidos extracelulares à custa de um aumento do metabolismo dos ácidos gordos e uma diminuição da secreção de insulina com aumento da resistência dos tecidos à acção desta (39). O que acarreta uma acidose metabólica que raramente necessita de tratamento e um estado de hiperglicemia que deve ser corrigido (40).

Após o recomeço da circulação, a reperfusão e reoxigenação podem causar danos neurológicos durante um período de horas a dias, devido ao fenómeno de lesão por reperfusão. Em seguida descrevem-se muitas das alterações fisiológicas que ocorrem a nível cerebral, em que a hipotermia pode actuar, atenuando ou mesmo prevenindo o desenvolvimento de lesões:

- As células tornam-se necróticas, podendo depois recuperar totalmente ou enveredar por um caminho apoptoico. A hipotermia terapêutica tem demonstrado benefício ao interromper os primeiros estádios da apoptose promovendo assim a neuroprotecção (41, 42).

- ▶ Com a diminuição do suprimento de O₂ e uma conseqüente diminuição dos níveis de ATP e de fosfocreatina, há de imediato uma mudança para o metabolismo anaeróbio (42). Estas alterações impulsionam o influxo de Ca²⁺ para o espaço intracelular, criando um desequilíbrio na normal homeostase deste íão. O aumento de Ca²⁺ neste compartimento leva à disfunção mitocondrial, à despolarização da membrana celular dos neurónios e à libertação de grandes quantidades de neurotransmissores excitatórios como o Glutamato (43). A prolongada exposição a este neurotransmissor, conduz a um estado permanente de hiperexcitabilidade dos neurónios, o que condiciona mais lesão e morte celular (43). Numerosas experiências em animais, demonstraram que a hipotermia pode impedir e prevenir esta cascata neuroexcitatória (influxo de cálcio e acumulação de glutamato) se introduzida no início do desenvolvimento deste processo (37).
- ▶ Aumento dos mediadores inflamatórios locais, com especial atenção para o TNF-α e IL-1 e das células inflamatórias (43) aumentam a extensão e gravidade das lesões. A hipotermia reduz a resposta inflamatória induzida pelo insulto isquémico e a libertação de citocinas proinflamatórias (44).
- ▶ A produção de radicais livres, nomeadamente o íão superóxido (O²⁻), o peróxido de nitrito (NO²⁻), o peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e radicais de hidroxilo (OH[·]), têm um papel determinante sobre as células danificadas (45). Em condições de hipotermia, esta produção de radicais livres é significativamente reduzida, permitindo um maior equilíbrio com os mecanismos antioxidantes endógenos. Isto permite que as células se auto reparem e recuperem em detrimento de sofrerem uma constante lesão por oxidação e uma previsível morte celular (37).
- ▶ O desenvolvimento de edema cerebral deve-se essencialmente à disrupção da barreira hemato-encefálica. A hipotermia diminui esta disrupção e também diminui a permeabilidade vascular que ocorre após a isquemia e reperfusão (46). A esses efeitos, adicionam-se os supracitados de diminuição da inflamação, da produção de radicais livres e da promoção da homeostase dos íões, prevenindo deste modo o desenvolvimento de edema.
- ▶ A acidose metabólica é uma conseqüência do distúrbio iónico e metabólico que se instala durante a lesão isquémica. Esta é mais um factor que estimula a destruição e lesão cerebral, sendo também atenuado pela hipotermia (47).
- ▶ A temperatura do cérebro é, em condições normais, ligeiramente superior à temperatura corporal (48). No entanto quando o cérebro é lesado, os mecanismos anteriormente citados, produzem calor que aumenta ainda mais a temperatura das áreas afectadas. Para além destes mecanismos existe um fenómeno, denominado de “cérebro thermopooling”, em que devido ao edema cerebral circundante, torna-se difícil remover o calor pelas vias normais de dissipação (veias e vasos linfáticos), o que também contribui para a elevação de temperatura (49). Isto é importante, uma vez que existem estudos, que correlacionam o aumento da temperatura com um pior resultado neurológico. Como exemplo, um estudo envolvendo pacientes que sofreram AVC isquémico demonstra pior resultado e maior mortalidade a longo prazo, nos indivíduos que desenvolveram pirexia (temperatura > 37°C) (50, 51).

- ▶ Activação marcada da coagulação e consequente formação de microtrombos na circulação cardíaca e cerebral (52). A hipotermia induz a nível da coagulação um importante efeito. De facto, a disfunção plaquetária leve é atingida com temperaturas $\leq 35^{\circ}\text{C}$ e algumas etapas da cascata da coagulação são mesmo inibidas com temperaturas $\leq 33^{\circ}\text{C}$ (40).
- ▶ Ocorre um desequilíbrio entre os mediadores vasodilatadores e vasoconstritores cerebrais. Este desequilíbrio leva à vasoconstrição, hipoperfusão e formação de trombos nas áreas lesadas pela isquemia (53). A hipotermia afecta similarmente a homeostase destes mediadores vasoactivos, sendo que contraria o evento isquémico, promovendo a vasodilatação (54). Este é mais um exemplo de neuroprotecção conferida pela hipotermia.

Por último, um dos efeitos principais da hipotermia é aumentar a tolerância dos tecidos à isquemia. Isto foi demonstrado em vários modelos animais (55), sendo a base da hipotermia no contexto pré-operatório de cirurgias major, como cirurgias cárdiorácicas e neurocirurgias (56). Este é um mecanismo protector importante, considerando que nos dias seguintes à lesão neurológica, o paciente está mais susceptível a episódios isquémicos (37).

Estudos apontam também para o benefício da hipotermia na supressão da actividade epiléptica, que muitas vezes se desenvolve num período pós AVC, encefalopatia anóxica, hemorragia subaracnoideia e TCE (57, 58).

Complicações da Hipotermia

As complicações mais frequentemente associadas ao arrefecimento incluem as arritmias cardíacas, coagulopatias e hiperglicemia, particularmente se as temperaturas usadas forem muito baixas (59). A probabilidade de desenvolver uma infecção, nomeadamente pneumonia e mesmo sépsis é aumentada também pelo uso de hipotermia (16, 5). Os distúrbios hidroelectrolíticos são habituais uma vez que a hipotermia altera a homeostase iónica e provoca uma disfunção tubular. Estes efeitos adversos estão apresentados na tabela 7, relativa a um estudo escandinavo sobre os efeitos adversos da hipotermia após paragem cardíaca fora do hospital.

Efeitos Adversos da Hipotermia	
	34 CENTROS n= 986
Qualquer Arritmia	325 (33%)
Pneumonia	407 (41%)
Hemorragia com necessidade de transfusão	44 (4%)
	22 CENTROS n= 760
Hiperglicemia sustentada (> 8mmol/L >4h)	278 (37%)
Hipocalémia (<3,0 mmol/L)	133 (18%)
Hipomagnesémia (<0,7mmol/L)	132 (18%)
Hipofosfatémia (<0,7mmol/L)	143 (19%)

Tabela 7- Resumo dos principais efeitos adversos da hipotermia pós paragem cardíaca fora do hospital em 34 centros e 22 centros

Nielsen N, et al. Resultado, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53:926–934.

Relativo a este estudo a pneumonia apesar de ser um efeito muito frequente não foi significativamente diferente do grupo de indivíduos não tratados com hipotermia e a hemorragia com necessidade de transfusão foi associada essencialmente à realização de PCI (intervenção coronária percutânea) (59).

Um estudo recente envolvendo a técnica de hipotermia em pacientes com AVC isquémico, demonstrou que em indivíduos com função renal e estado hemodinâmico prévio relativamente normais, a indução da hipotermia resulta numa diminuição do débito urinário que se correlaciona linearmente com a diminuição da temperatura corporal (59'). Novos estudos são contudo necessários para confirmar este efeito de oligúria nos pacientes hipotérmicos.

A técnica

A hipotermia está dividida em 3 fases: indução, manutenção e reaquecimento (37).

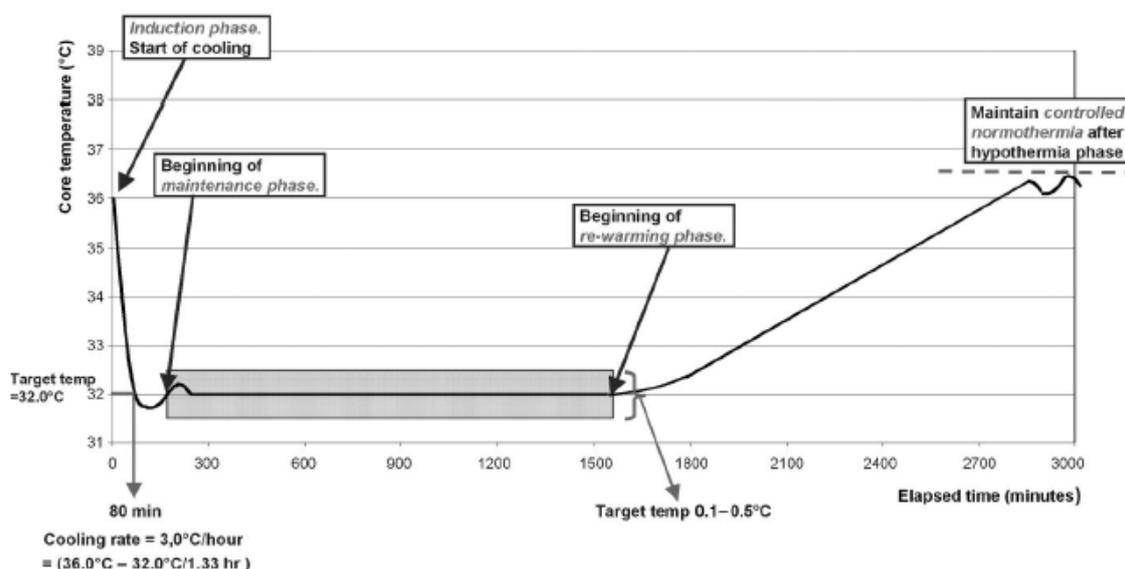


Figura 1- As três fases da terapêutica da hipotermia

Polderman, K. H. (2009). "Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia." Crit Care Med 37(7 Suppl): S186-202.

A primeira fase indução, em que o objectivo é diminuir a temperatura corporal abaixo dos 34°C, a segunda fase manutenção, em que há um controlo apertado da temperatura, com nenhuma ou mínimas flutuações e por fim uma fase de reaquecimento, que normalmente é lento, ao ritmo de 0,2° a 0,5°C de aumento por hora (56). O objectivo de reaquecimento óptimo seria durante um mínimo de 8h (62).

Preparação

O organismo de cada indivíduo está programado para que quando a temperatura corporal diminui abaixo de determinado limite, respostas autonómicas de vasoconstrição e de arrepios (*shivering*) são activadas, impedindo a indução de hipotermia. É assim oportuno acompanhar a indução da hipotermia com fármacos (sedativos, anestésicos e opiáceos) que auxiliem a impedir estas respostas (40). Associações de fármacos como Buspirone (agonista parcial da α 1-serotonina) e Meperidine (opioide) diminuem o limite inferior de temperatura no qual são

desencadeadas a vasoconstrição e arrepios (61). No Hospital de Santo António –Centro Hospitalar do Porto a associação mais frequentemente usada é a de Midazolam, Morfina e Vecurónio, a que se associa o Sulfato de Magnésio, igualmente com bons resultados.

Métodos de arrefecimento

Existem vários métodos disponíveis para induzir o arrefecimento, sendo que os mais frequentemente utilizados, incluem os métodos de superfície e os métodos invasivos (tabela 8) (1). As técnicas de arrefecimento externo, como um cobertor de ar frio, são fáceis de aplicar e muitos estudos (16) utilizaram esta técnica com excelentes resultados. No entanto, é mais difícil reduzir a temperatura de alguns órgãos centrais como o coração e o cérebro (1). Assim as técnicas mais invasivas como a infusão IV de uma solução Ringer a 4°C (63, 64) e os cateteres endovasculares (65) demonstraram ser igualmente uma boa solução, diminuindo significativamente a temperatura corporal.

Hipotermia terapêutica – Técnicas de arrefecimento

Técnicas Não-Invasivas	Técnicas Invasivas
<ul style="list-style-type: none"> ‣ Capacetes ‣ Preenchidos com ar ‣ Com água circulante ‣ Cobertores de arrefecimento ‣ Preenchidos com ar ‣ Com água circulante ‣ Placas de gel arrefecido ‣ Bolsas de gelo ‣ Imersão em água fria 	<ul style="list-style-type: none"> ‣ Hipotermia cerebral intraventricular ‣ Circulação extracorporal de sangue arrefecido ‣ Bypass Cardio-pulmonar ‣ Bypass Femoral-Carotideo ‣ Arrefecimento endovascular ‣ Solução de Lactato de Ringer gelada ‣ Solução salina gelada ‣ Lavagem peritoneal com trocas geladas ‣ Flush retrogrado da veia jugular ‣ Lavagem nasal, nasogástrica e rectal ‣ Cateter nasofaríngeo de balão

Tabela 8- Técnicas de arrefecimento invasivas e não invasivas

Varon, J. and P. Acosta (2008). "Therapeutic hypothermia: past, present, and future." Chest 133(5): 1267-1274.

No Hospital de Santo António utiliza-se a infusão de 30 a 40ml/Kg de SF a 4°C durante a fase de indução, durante a fase de manutenção são usadas técnicas não invasivas, como o almofadas ou cobertores de ar frio, lençóis húmidos arrefecidos e bolsas de gelo térmicas nas virilhas e axilas. Em casos especiais como em doentes dialisados, a própria máquina de hemofiltração (circulação extracorporal) é usada para manter a temperatura corporal ao nível desejado (66).

Nenhum método sozinho mostrou ser superior aos restantes, sendo estes muitas vezes usados em combinação.

Monitorização da Temperatura

A monitorização da temperatura dos doentes é fundamental para o sucesso desta técnica. Como anteriormente referido, apenas mínimas oscilações de temperatura são permitidas, havendo por isso uma monitorização constante dos valores através de uma grande variedade

de métodos. Os termómetros esofágicos, cateteres vesicais (em pacientes não anúricos) e mesmo cateteres na artéria pulmonar são os métodos preferidos (16 e 5). Excelentes resultados foram também conseguidos com a monitorização da temperatura nasofaríngea, sendo este um bom método de correlação com a temperatura cerebral (64).

Monitorização e terapêutica de suporte

A pressão arterial média deve ser avaliada e mantida entre 80 a 100 mm Hg durante pelo menos as primeiras 24h após a paragem de modo a manter uma adequada perfusão cerebral (66). A volémia deve ser controlada, estando indicado a reposição de fluidos e se necessário o recurso a amins vasopressoras para manter os níveis de tensão dentro do pretendido. A monitorização com ECG deve ser efectuada no sentido de despistar possíveis arritmias que estão associadas a um mau prognóstico (37). No ECG são possíveis observar ondas de Osborn (figura 2) que são muito típicas durante o arrefecimento (68) sendo consideradas benignas. Frequência cardíaca de 45 a 55 bpm é usual durante esta técnica e normalmente não exige atitude terapêutica se não for acompanhada de instabilidade hemodinâmica (37).



Figura 2- ECG derivação DII com temperatura corporal de 33°C. Setas indicam ondas de Osborn, uma deflecção extra no final do complexo QRS.

ECG de paciente hospitalizado na UCI do Hospital de Santo António - Centro hospitalar do Porto

Gasometria arterial, hemograma, estudos da coagulação (tempo de Protrombina) devem ser realizados no início do tratamento. Em cada 6h deve ser repetida a gasometria, a glicemia e o doseamento de K^+ no sangue. No caso da gasometria é importante uma análise dos valores ajustados para a temperatura real do doente, acompanhados de um ajuste ao ventilador (40). Isto é de extrema importância, para evitar hipocápnias e vasoconstricção que diminuiria a perfusão cerebral (40). As glicemias elevadas foram associadas a pior prognóstico e por isso um bom controlo das glicemias é aconselhado (69).

Um estado epiléptico não-convulsivo pode ocorrer durante a indução e manutenção da hipotermia, particularmente em doentes medicados com relaxantes musculares para tratar ou prevenir arrepios, por este motivo é prudente a monitorização da actividade cerebral com um EEG (70).

O aparecimento de arrepios, deve ser avaliado segundo a escala "Bedside Shivering Assessment Scale" (Anexo III) e tratado com sedação (midazolam) e relaxantes musculares (vecurónio) (70, 71).

O arrefecimento provoca um aumento intracelular de potássio, cálcio e fosfato, resultando em níveis séricos anormalmente baixos destes electrólitos. Pelo contrário, durante a fase de aquecimento há um aumento destes no compartimento extracelular. Assim devido ao risco

de hipocalémias e hipercalémias, ionogramas devem ser realizados a cada 6h. Os electrolitos devem ser repostos durante a fase de manutenção e esta reposição deve ser parada durante a fase de reaquecimento (70).

A ocorrência de infecções é uma complicação importante e difícil de diagnosticar. A contagem de leucócitos deve ser monitorizada diariamente na tentativa de detectar qualquer aumento dos níveis de base. Pneumonias associadas ao ventilador são as infecções mais frequentes (70).

A pele do doente deve ser observada para impedir lesões térmicas que se possam desenvolver.

Reaquecimento

Após manter a hipotermia durante 24h, o paciente deve ser reaquecido a uma velocidade lenta (0,2 a 0,5°C/h) de modo a atingir a temperatura corporal normal (36,5 a 37,5°C) (56). Este aumento de temperatura pode ser efectuado de um modo activo com o mesmo mecanismo pelo qual foi realizado o arrefecimento, com um dispositivo que liberta ar quente sobre o paciente, ou de um modo passivo apenas cobrindo o paciente com cobertores (76). Temperaturas acima do limite do normal devem ser evitadas, uma vez que a hipertermia piora o prognóstico (18). Durante esta fase devem ser despistados possíveis distúrbios hidroelectrolíticos (com especial atenção ao desenvolvimento de hipercalémia), causados por uma transição dos iões do espaço intracelular para o extracelular (37). O desenvolvimento de hipoglicemia, devido a um aumento da sensibilidade à insulina concomitante à subida da temperatura deve também ser vigiado (37). Após esta fase, devem ser descontinuados os sedativos, analgésicos e agentes paralisantes. O paciente continua sob cuidados intensivos, mantendo-se a temperatura do doente controlada e assim que possível este deve ser extubado.

Hipotermia na Paragem Cárdio-Respiratória

Vários foram os estudos desenvolvidos na área da hipotermia, que tentaram responder à questão PICO (Patient/Population, Intervention, Comparator, Resultado)(39)- “In post cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation (P), does the therapeutic hypothermia (I) compared with usual care (C), improve morbidity or mortality (O)”(40).

Entre estes estudos um ensaio clínico randomizado – “O estudo HACA ” e um ensaio clínico pseudo-randomizado - “O estudo Bernard” destacaram-se como os principais estudos (nível de evidência 1) (72).

O estudo HACA (16), tinha como critérios pacientes com paragem cardíaca testemunhada, ritmo inicial em fibrilhação ventricular ou taquicardia ventricular sem perfusão e paragem cárdio-respiratória com origem cardíaca presumida. O estudo analisou 3551 potenciais participantes e destes apenas 273 foram incluídos.

O grupo relativo à hipotermia (137 participantes) foi sedado (Midazolam), paralisado (Vecurónio), ventilado e arrefecido com um método de arrefecimento de superfície (colchão de ar frio e cobertores gelados) a 32°-34°C durante 24h após admissão hospitalar. O objectivo era atingir esta banda de temperatura em 4h. A temperatura corporal foi monitorizada com um termómetro vesical. O reaquecimento foi passivo, durante 8h. O grupo de normotermia (138 participantes) recebeu o tratamento standard após a ressuscitação. No grupo de hipotermia 75 (55%) demonstraram um bom resultado neurológico aos 6 meses comparado com 54 pacientes (39%) no grupo de normotermia. A mortalidade aos 6 meses foi de 41% no grupo de hipotermia comparado com 55% no grupo de normotermia (figura 3).

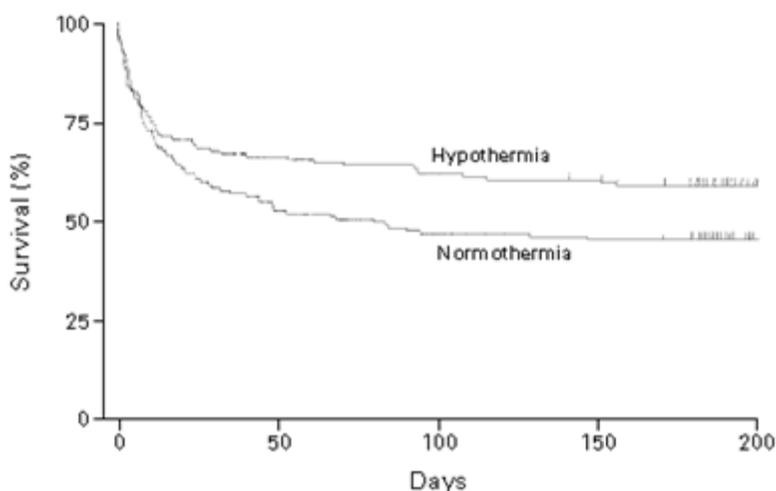


Figura 3- Sobrevivência cumulativa no grupo de Normotermia e no grupo de Hipotermia

HACA. Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic result after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002;346:549–556.

O estudo Bernard (5) envolveu pacientes em coma após ressuscitação, com um ritmo inicial de fibrilhação ventricular. Neste estudo participaram 77 pacientes sendo que destes, 43 fizeram o tratamento com hipotermia enquanto 34 seguiram o protocolo de normotermia. O arrefecimento foi iniciado por paramédicos no próprio local da paragem cárdio-respiratória, com um método de arrefecimento de superfície, e continuada no hospital até atingir a temperatura de 33°C. A monitorização da temperatura foi efectuada com um termómetro vesical ou timpânico e mantida durante 12h. Os pacientes de ambos os grupos foram sedados (Midazolam), paralisados (Vecurónio) e ventilados. Após 18h da entrada hospitalar os pacientes no grupo de hipotermia foram activamente reaquecidos com um cobertor de ar quente. O primeiro objectivo deste estudo era avaliar para que local os pacientes tinham alta. Paciente com alta para casa ou para uma unidade de reabilitação foi considerado um bom resultado, enquanto morte intra-hospitalar e alta para uma unidade de cuidados continuados era considerado um mau resultado. Os resultados deste estudo indicam um bom resultado em 49% (21 em 43 pacientes) no grupo da hipotermia, comparado com 26% (9 em 34 pacientes) no grupo da normotermia. A mortalidade no grupo de hipotermia foi de 51% (22 em 43) enquanto no grupo da normotermia foi de 68% (23 em 34 pacientes).

PCR em ritmos desfibrilháveis e não desfibrilháveis

Apesar do nível de evidência da melhoria significativa dos doentes com PCR com um ritmo desfibrilhável (FV-fibrilhação ventricular e TV-taquicardia ventricular sem pulso), o uso de hipotermia terapêutica leve é mais controverso em pacientes com PCR em ritmos não desfibrilháveis (assistolia e AESP-atividade eléctrica sem pulso) (73). Existem 6 estudos publicados com grupos de controlo históricos que revelam um efeito benéfico no resultado de pacientes comatosos que sofreram PCR fora do hospital em qualquer ritmo e foram tratados com hipotermia leve (74). No entanto a maioria destes estudos tinha uma grande percentagem de arritmias de apresentação em fibrilhação ventricular.

Um estudo recente (73) com base numa grande amostra, envolveu 1145 participantes com paragem cárdio-respiratória fora do hospital.

Entre estes foi induzida hipotermia terapêutica a 65% dos indivíduos com um ritmo de apresentação em FV/TV e em 60% dos indivíduos com ritmo de AESP/assistolia. Os resultados estão demonstrados na figura 4, onde podemos verificar que a hipotermia terapêutica foi associada com uma melhoria significativa do resultado em pacientes com FV/TV (44% contra 29%) mas isso não se verificou nos pacientes com AESP/assistolia (15% contra 17%). Esta falta de eficácia da hipotermia em ritmos não desfibrilháveis contraria os resultados dos 6 estudos com grupos de controlo históricos citados anteriormente.

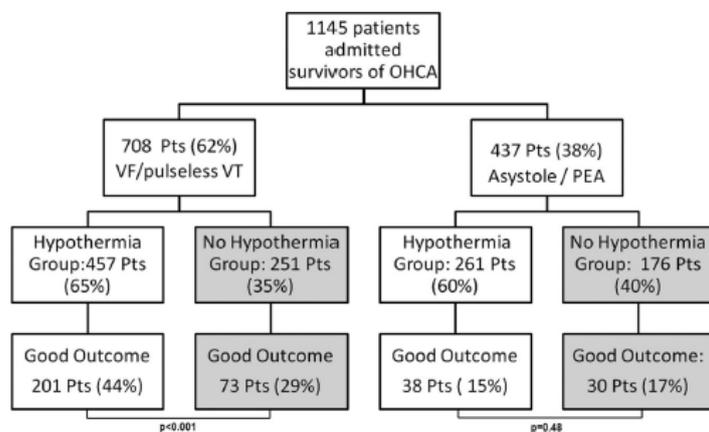


Figura 4- Resultado dos pacientes sobreviventes à PCR fora do hospital, de acordo com a realização do procedimento de hipotermia terapêutica nos diferentes ritmos de paragem (desfibrilháveis e não desfibrilháveis) Pts = Pacientes Dumas, F., D. Grimaldi, et al. (2011). "Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry." *Circulation* 123(8): 877-886.

Factores de prognóstico

Os factores que melhor predizem um mau prognóstico são um maior tempo de atingimento do ROSC, maior idade (figura 5), baixa pontuação na escala de coma de Glasgow na admissão e paragem cárdio-respiratória não testemunhada (59).

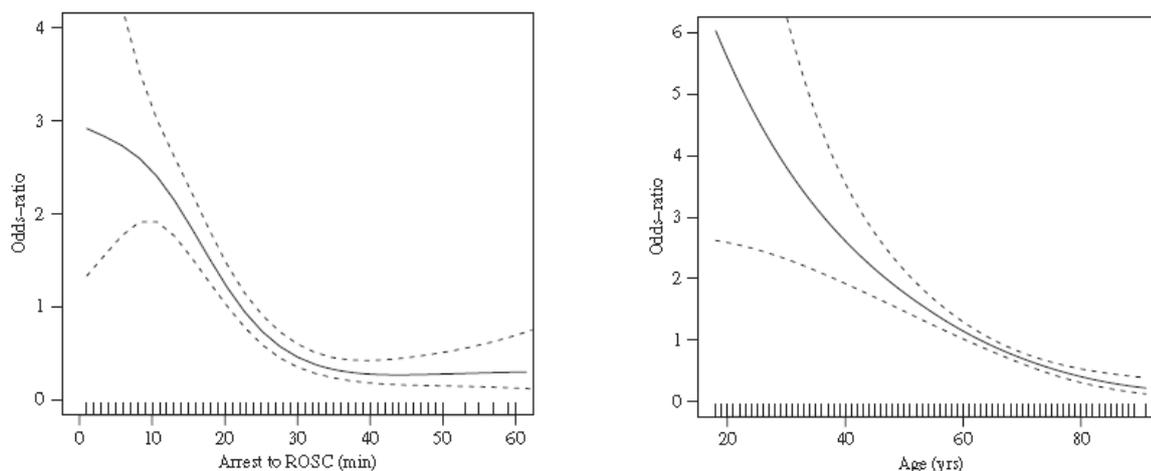


Figura 5- Odds ratio para um bom resultado no seguimento do paciente, relacionado com o tempo de atingimento do ROSC e com a idade (anos)

Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, Valsson F, Wanscher M, Friberg H. Resultado, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:926-934.

O tempo para iniciar a hipotermia, para atingir a temperatura alvo (fase de indução), o grau de hipotermia, a duração do tratamento e o tempo de aquecimento não foram associados a um mau resultado neurológico (59).

O efeito da hipotermia no valor preditivo de vários métodos para avaliação de prognóstico, como os potenciais evocados somato-sensoriais (SSEP), imagem da RNM e marcadores séricos de lesão neuronal (NSE- enolase específica dos neurónios e S-100), ainda é incerta (74, 75). A proteína S-100B é uma proteína que se liga ao Ca^{2+} que se encontra predominantemente na astroglia e nas células de Schwann. A NSE é uma enzima específica dos neurónios e das células neuroectodérmicas que não é normalmente encontrada no plasma (75). Tiainen e seus colaboradores (75) reportaram que os níveis de NSE no plasma são mais baixos nos pacientes tratados com hipotermia, sem contudo haver diferença nos níveis de proteína S-100.

Um sub-estudo (42) do ensaio clínico europeu do grupo HACA (16), examinou o prognóstico dos SSEPs em pacientes tratados com hipotermia após paragem cardíaca passadas 24 a 28h deste evento. Concluiu que a latência do nervo mediano cortical (N20) foi prolongada em 30 destes pacientes e houve ausência de resposta em 11 pacientes (3 dos quais tratados com hipotermia e 8 tratados em normotermia) que nunca chegaram a recuperar a consciência. Assim este estudo aponta que o teste dos SSEPs realizados 24h a 28h após paragem-cardíaca tem alguma especificidade para prever um mau prognóstico, mesmo nos pacientes hipotérmicos.

Indicações Actuais

Os guidelines de 2010 da AHA para ressuscitação cardíopulmonar (18) recomendam que pacientes em coma com paragem cardíaco-respiratória fora do hospital em ritmo de fibrilhação

ventricular e com ROSC, devem ser arrefecidos entre 32° a 34°C durante 12 a 24h (Classe I, nível de evidência B). A hipotermia pode também ser considerada em pacientes adultos em coma com ROSC após paragem cardíaca intra-hospitalar com qualquer ritmo de paragem ou paragem fora do hospital com ritmo inicial em assistolia ou actividade eléctrica sem pulso (classe IIb, nível de evidência B). O reaquecimento activo, nas primeiras 48h, deve ser evitado em pacientes que desenvolvem espontaneamente hipotermia leve ($>32^{\circ}\text{C}$) após ressuscitação de paragem cárdio-respiratória.

Conclusões

A PCR ocorre essencialmente em indivíduos com doença cardíaca estrutural, particularmente doença coronária. Os cuidados sistemáticos pós-paragem cardíaca melhoram a possibilidade de sobrevivência com uma boa qualidade de vida, estando entre esses cuidados englobada a técnica de hipotermia terapêutica leve (Classe I, nível de evidência B). De facto a hipotermia evita ou atenua muitos das alterações fisiológicas presentes na síndrome pós-PCR, relativas à lesão cerebral isquémica.

A hipotermia é uma técnica com aplicações terapêuticas há mais de 200 anos. No entanto devido ao medo das complicações (principalmente arritmias, pneumonia e sépsis) e à falta de consenso em relação a alguns pontos chave, como é o caso da temperatura alvo ideal, do tempo de arrefecimento e de reaquecimento, tem sido olhada com alguma desconfiança por parte dos clínicos. Os estudos de Bernard e do grupo HACA foram os grandes impulsionadores em 2002 do relançamento desta técnica como uma ferramenta essencial no tratamento das paragens cardíacas. Os seus resultados foram de tal modo claros, que a ILCOR em Novembro de 2005 produziu uma recomendação formal a aconselhar o uso da hipotermia terapêutica. Desde então vários ensaios clínicos randomizados, metanálises, casos clínicos e revisões bibliográficas têm sido publicados sobre o tema. Todas concordam nos seguintes pontos:

- Todos os doentes adultos em coma após ROSC devido a paragem cardíaca em fibrilhação ventricular fora do hospital deverão fazer hipotermia terapêutica entre 32° e 34°C durante 12 a 24h.
- O reaquecimento deve ser lento, a um ritmo de 0,25°-0,5°C por hora
- Não existe vantagem estabelecida de qualquer um dos métodos de arrefecimento sobre os restantes
- Os arrepios induzidos pelo arrefecimento devem ser evitados com o recurso ao uso de sedativos, relaxantes musculares e magnésio

Os guidelines de 2010 da AHA, aconselham igualmente a extensão da indicação da hipotermia a pacientes intra-hospitalares e pacientes com outros ritmos de paragem que não a FV (AESP e assistolia). Contudo um último estudo publicado em 2011 sobre este tema, não apresentou benefício da hipotermia em pacientes com ritmos não-desfibrilháveis. Sendo por isso esta uma questão a aprofundar em futuros estudos.

Existem ainda várias outras questões a rever no futuro, nomeadamente o papel de alguns marcadores de prognóstico, como a enolase específica dos neurónios, o S-100 e os SSEPs que aparentam ser promissores no estabelecimento do prognóstico em pacientes a realizar hipotermia.

A hipotermia terapêutica é uma técnica fácil de realizar num ambiente de UCI, pouco dispendiosa e a única capaz de alterar o prognóstico neurológico de pacientes com paragem cardíaco-respiratória, não havendo por isso motivo para não ser utilizada em larga escala.

Referências bibliográficas

- 1) Varon, J. and P. Acosta (2008). "Therapeutic hypothermia: past, present, and future." *Chest* 133(5): 1267-1274.
- 2) Anjos C, Cerqueira LA, Santiago GP & Moraes TM (2008). O potencial da hipotermia terapêutica no tratamento do paciente crítico. *O mundo da saúde*. V.1. 32:74-78
- 3) Bernard, S. A. and M. Buist (2003). "Induced hypothermia in critical care medicine: a review." *Crit Care Med* 31(7): 2041-2051.
- 4) Bigelow, W. G. and J. E. McBirnie (1953). "Further experiences with hypothermia for intracardiac surgery in monkeys and groundhogs." *Ann Surg* 137(3): 361-365
- 5) Bernard, S. A., T. W. Gray, et al. (2002). "Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia." *N Engl J Med* 346(8): 557-563.
- 6) Spaulding, C. M., L. M. Joly, et al. (1997). "Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest." *N Engl J Med* 336(23): 1629-1633.
- 7) Liss, H. P. (1986). "A history of resuscitation." *Ann Emerg Med* 15(1): 65-72.
- 8) Mordecai Y, Globus R, Dietrich W, et al. (1992). "Temperature modulation of neuronal injury." Marangos PJ, Lal H, eds. *Emerging strategies in neuroprotection*:289–306
- 9) Fay T. (1940) "Clinical report and evaluation of low temperature in treatment of cancer." *Proc Interstate Postgrad Med Assoc North Am*: 292–297
- 10) Smith LW, Fay T. (1940) "Observations on human beings with cancer maintained at reduced temperatures of 75–90 F." *Am J Clin Pathol* 10:1–11
- 11) Tierney, E. (2005). "The Nazi hypothermia experiments: forbidden data?" *Anaesthesia* 60(4): 413.
- 12) Rosomoff, H. L. and R. Gilbert. (1955). "Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia." *Am J Physiol* 183(1): 19-22
- 13) Sealy WC, Brown IW Jr, Young WG Jr. (1958). "A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery." *Ann Surg* 147:603–613
- 14) Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, et al. (1959) "The use of hypothermia after cardiac arrest." *Anesth Analg* 38:423– 42
- 15) Pool JL, Kessler LA. (1958). "Mechanism and control of centrally induced cardiac irregularities during hypothermia: I. Clinical observations." *J Neurosurg* 15:52–64
- 16) Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (HACA). (2002). "Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest." *N Engl J Med* 346 (8): 549-556.
- 17) Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos (2009). Colapso Cardiovascular, Parada cardíaca e morte súbita cardíaca. In *Harrison's principles of Internal Medicine*. (Fauci, Anthony S ed), pp 1707-1713. Mac Graw Hill Pub, 17thEd
- 18) Peberdy, M. A., C. W. Callaway, et al. (2010). "Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care." *Circulation* 122(18 Suppl 3): S768-786.

- 19) Centers of Disease Control and Prevention. (2002). State-specific mortality from sudden cardiac death-United States 1999. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*;51:123
- 20) Nolan, J. P., R. W. Neumar, et al. (2008). "Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke." *Resuscitation* 79(3): 350-379.
- 21) Ajam, K., L. S. Gold, et al. (2011). "Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study." *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 19: 38.
- 22) Kuisma, M. and A. Alaspaa (1997). "Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemiology and outcome." *Eur Heart J* 18(7): 1122-1128.
- 23) Podrid P, Cheng J, et al. Outcome of sudden cardiac arrest. Up To Date. (2011). Disponível em: www.uptodate.com/online. Acesso em: 11.10.11
- 24) Engdahl J, Bång A, Lindqvist J, Herlitz J. (2000) "Can we define patients with no and those with some chance of survival when found in asystole out of hospital?" *Am J Cardiol* 86:610.
- 25) Levine, R. L., M. A. Wayne, et al. (1997). "End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest." *N Engl J Med* 337(5): 301-306.
- 26) Laver, S., C. Farrow, et al. (2004). "Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest." *Intensive Care Med* 30(11): 2126-2128.
- 27) Rincon, F. and S. A. Mayer (2006). "Therapeutic hypothermia for brain injury after cardiac arrest." *Semin Neurol* 26(4): 387-395
- 28) Sundgreen, C., F. S. Larsen, et al. (2001). "Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest." *Stroke* 32(1): 128-132.
- 29) Ames, A., 3rd, R. L. Wright, et al. (1968). "Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon." *Am J Pathol* 52(2): 437-453.
- 30) Zeiner, A., M. Holzer, et al. (2001). "Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome." *Arch Intern Med* 161(16): 2007-2012.
- 31) Zia, A. and K. B. Kern (2011). "Management of postcardiac arrest myocardial dysfunction." *Curr Opin Crit Care* 17(3): 241-246.
- 32) Laurent, I., M. Monchi, et al. (2002). "Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest." *J Am Coll Cardiol* 40(12): 2110-2116.
- 33) Binks, A. and J. P. Nolan (2010). "Post-cardiac arrest syndrome." *Minerva Anestesiol* 76(5): 362-368.
- 34) Karimova, A. and D. J. Pinsky (2001). "The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications." *Intensive Care Med* 27(1): 19-31
- 35) Bottiger, B. W., J. Motsch, et al. (1995). "Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis." *Circulation* 92(9): 2572-2578.
- 36) Mechem CC, Danzl DF. Accidental hypothermia in adults. Up To Date. (2012). Disponível em : www.uptodate.com/online. Acesso em: 14.04.2012
- 37) Polderman, K. H. (2009). "Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia." *Crit Care Med* 37 (7 Suppl): S186-202.

- 38) Erecinska, M., M. Thoresen, et al. (2003). "Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system." *J Cereb Blood Flow Metab* 23(5): 513-530.
- 39) Aoki, M., F. Nomura, et al. (1993). "Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest." *Ann Thorac Surg* 55(5): 1093-1103.
- 40) Polderman, K. H. and I. Herold (2009). "Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods." *Crit Care Med* 37(3): 1101-1120.
- 41) Xu, L., M. A. Yenari, et al. (2002). "Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade." *J Cereb Blood Flow Metab* 22(1): 21-28.
- 42) Liou AK, Clark RS, Henshall DC, et al. (2003). "To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: A review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways." *Prog Neurobiol* 69:103–142
- 43) Small, D. L., P. Morley, et al. (1999). "Biology of ischemic cerebral cell death." *Prog Cardiovasc Dis* 42(3): 185-207.
- 44) Kimura, A., S. Sakurada, et al. (2002). "Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells." *Crit Care Med* 30(7): 1499-1502.
- 45) Globus, M. Y., O. Alonso, et al. (1995). "Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia." *J Neurochem* 65(4): 1704-1711.
- 46) Huang, Z. G., D. Xue, et al. (1999). "Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia." *Can J Neurol Sci* 26(4): 298-304.
- 47) Ding, D., S. I. Moskowitz, et al. (2000). "Acidosis induces necrosis and apoptosis of cultured hippocampal neurons." *Exp Neurol* 162(1): 1-12.
- 48) Crowder, C. M., R. Tempelhoff, et al. (1996). "Jugular bulb temperature: comparison with brain surface and core temperatures in neurosurgical patients during mild hypothermia." *J Neurosurg* 85(1): 98-103.
- 49) Hayashi, N., T. Hirayama, et al. (1994). "Systemic management of cerebral edema based on a new concept in severe head injury patients." *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 60: 541-543.
- 50) Wang, Y., L. L. Lim, et al. (2000). "Influence of admission body temperature on stroke mortality." *Stroke* 31(2): 404-409.
- 51) Diringer, M. N. (2004). "Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system." *Crit Care Med* 32(2): 559-564.
- 52) Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H, et al. (1995). "Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis." *Circulation* 92:2572–2578
- 53) Hsu, C. Y., P. V. Halushka, et al. (1985). "Alteration of thromboxane and prostacyclin levels in experimental spinal cord injury." *Neurology* 35(7): 1003-1009.
- 54) Aibiki, M., S. Maekawa, et al. (2000). "Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans." *Crit Care Med* 28 (12): 3902-3906.
- 55) Yunoki, M., S. Nishio, et al. (2003). "Hypothermic preconditioning induces rapid tolerance to focal ischemic injury in the rat." *Exp Neurol* 181(2): 291-300.

- 56) Polderman, K. H. (2008). "Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries." *Lancet* 371(9628): 1955-1969
- 57) Jordan, K. G. (1999). "Nonconvulsive status epilepticus in acute brain injury." *J Clin Neurophysiol* 16(4): 332-340; discussion 353.
- 58) Corry, J. J., R. Dhar, et al. (2008). "Hypothermia for refractory status epilepticus." *Neurocrit Care* 9(2): 189-197.
- 59) Nielsen, N., J. Hovdenes, et al. (2009). "Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest." *Acta Anaesthesiol Scand* 53(7): 926-934.
- 60) Guluma K, Liu L, Hemmen T, et al. (2010). "Therapeutic Hypothermia is associated with a decrease in urine output in acute stroke patients." *Resuscitation* 81(12): 1642–1647
- 61) Mokhtarani, M., A. N. Mahgoub, et al. (2001). "Buspirone and meperidine synergistically reduce the shivering threshold." *Anesth Analg* 93(5): 1233-1239.
- 62) Gaieski, D. F., R. A. Band, et al. (2009). "Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest." *Resuscitation* 80(4): 418-424
- 63) Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. (2003). "Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report." *Resuscitation* 56:9–13
- 64) Kamarainen, A., I. Virkkunen, et al. (2008). "Induction of therapeutic hypothermia during prehospital CPR using ice-cold intravenous fluid." *Resuscitation* 79(2): 205-211.
- 65) Kliegel, A., H. Losert, et al. (2005). "Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest- a feasibility study." *Resuscitation* 64(3): 347-351.
- 66) Safar, P. J. and P. M. Kochanek (2002). "Therapeutic hypothermia after cardiac arrest." *N Engl J Med* 346(8): 612-613.
- 67) Bell, D. D., P. G. Brindley, et al. (2005). "Management following resuscitation from cardiac arrest: recommendations from the 2003 Rocky Mountain Critical Care Conference." *Can J Anaesth* 52(3): 309-322.
- 68) Alhaddad, I. A., M. Khalil, et al. (2000). "Osborn waves of hypothermia." *Circulation* 101(25): E233-244.
- 69) Losert, H., F. Sterz, et al. (2008). "Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12h after cardiac arrest might not be necessary." *Resuscitation* 76(2): 214-220.
- 70) Kupchik, N. L. (2009). "Development and implementation of a therapeutic hypothermia protocol." *Crit Care Med* 37(7 Suppl): S279-284.
- 71) Badjatia, N., E. Strongilis, et al. (2008). "Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: the Bedside Shivering Assessment Scale." *Stroke* 39(12): 3242-3247.
- 72) Walters, J. H., P. T. Morley, et al. (2011). "The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review." *Resuscitation* 82(5): 508-516.
- 73) Dumas, F., D. Grimaldi, et al. (2011). "Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry." *Circulation* 123(8): 877-886.

- 74) Tiainen, M., T. T. Kovala, et al. (2005). "Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia." *Crit Care Med* 33(8): 1736-1740.
- 75) Tiainen, M., R. O. Roine, et al. (2003). "Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia." *Stroke* 34(12): 2881-2886.
- 76) Holzer M. (2010). "Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest." *N Engl J Med.* 363(13):1256-64.

ANEXOS

Anexo I

Estudo de caso

Serviço de Cuidados Intensivos- Centro Hospitalar do Porto

Indivíduo do sexo masculino com 62 anos de idade, recorre ao SU do CHP (Centro Hospitalar do Porto) com crise tónico-clónica generalizada. Tem como antecedentes pessoais Diabetes Mellitus tipo 2 (tratado com insulina), hipertensão arterial, insuficiência renal crónica (IRC) estadio V, patologia de rim poliquístico e glaucoma.

A sua medicação habitual era: Insulina (não especificada), Ácido Fólico, Furosemida, Fluvastatina, Carbonato de Sevelamero, Bicarbonato de Sódio, Vitamina D e Lorazepam

Ao exame neurológico apresentava-se agitado, com mordedura de língua. Não verbalizava, nem cumpria ordens. Abertura espontânea dos olhos que se encontram na linha média. Pupilas reactivas e anisocóricas, tendo a direita 1,5mm e a esquerda 2mm. Com amaurose prévia à esquerda; sem olhar dirigido. Mobilizava simetricamente ambos os membros, sem aparentes défices. Reflexo cutâneo-plantar em flexão. Sem rigidez da nuca.

Ao exame físico a temperatura auricular era de 38,5°C, frequência cardíaca de 117bpm e saturação de O₂ de 98% (com FiO₂ a 21%).

Analiticamente apresentava:

- Bioquímica: PCR de 5 mg/L, Leucócitos 15×10^3 /uL com 93% de neutrófilos. Creatinina de 7,79 mg/dl e Ureia de 126 mg/dl.
- Gasometria (37°C): PaO₂ de 72,9 mmhg, PaCO₂ 39,5 mhg, HCO₃⁻ 26,7mmol/L, pH 7,448, Na⁺ 141.0 mmol/L, K⁺ 6,25 mmol/L, Ca²⁺ 1,13 mmol/L, Lactatos 1,32 mmol/L

No Serviço de Urgência foi administrada Fenitoína 750mg, sem recuperação do estado de agitação e posteriormente administrado Haloperidol 10mg e Diazepam 15mg, para a realização de TAC e punção lombar.

- A TAC cerebral realizada não evidenciou lesões isquémicas agudas, lesões ocupantes de espaço ou lesões hemorrágicas.
- O resultado da análise do Líquor apresentava: Proteínas de 0,92 g/dl, glicose de 0,42 g/dl, 7 células (5 MN e 2 PMN).

Deste modo inicia antibioterapia empírica (Cefotaxima, Ampicilina e Aciclovir) e decide-se repetir TAC e realizar RNM.

Na tentativa de realização de RNM o doente desenvolve bradicardia. É medicado com Atropina 0,5 mg EV e faz posteriormente uma paragem cárdio-respiratória. Iniciam-se as manobras de reanimação em que são administrados 2 mg de Adrenalina EV (correspondente a 2 ciclos). Devido ao ritmo em fibrilhação ventricular, o doente é submetido a desfibrilhação eléctrica (200 J) revertendo o ritmo para taquicardia sinusal (ROSC em 10min aproximadamente).

Transfere-se doente para UCI, onde inicia o protocolo de hipotermia terapêutica (dia 21 de Novembro às 02h00).

Durante a fase de indução com soro fisiológico a 4°C, por cateter venoso periférico, a temperatura diminui rapidamente, passando em 2h para um valor inferior a 34°C. Decorridas 6 horas a temperatura estabiliza em 31,4°C (gráfico 1). Durante a fase de manutenção recorreu-se ao método de circulação extracorporeal, uma vez que o doente é insuficiente renal crónico e tem fístula artério-venosa funcionante.

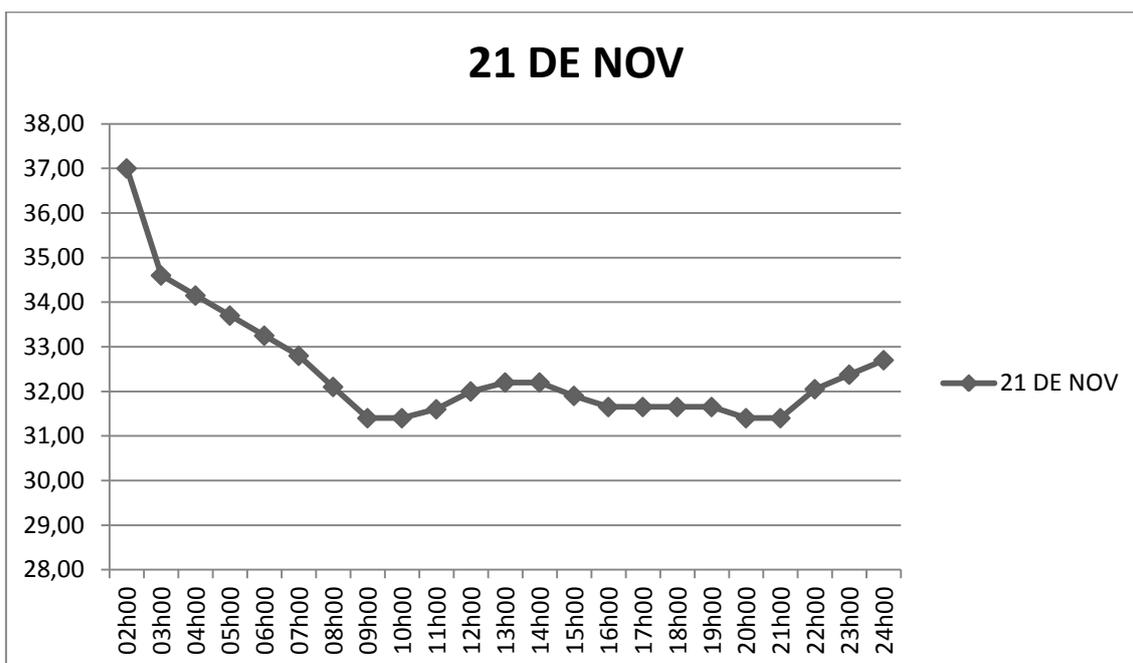


Gráfico 1- Variação da temperatura ao longo das primeiras 24h

Na UCI a medicação que o doente fez foi:

- ▶ Cefotaxima 2g EV
- ▶ Sulfato de Mg²⁺ 2 ampolas EV
- ▶ Esomeprazol 30 mg EV
- ▶ Ampicilina 1g EV
- ▶ Aciclovir 400mg EV
- ▶ Midazolam 1mg/ml
- ▶ Vecuronium 1mg/ml
- ▶ Insulina 1U/ml
- ▶ Noradrenalina 0,2mg/ml
- ▶ Heparina

Durante as primeiras 24h de hipotermia, o doente tem os seguintes valores de gasometria:

Primeiras 24h de HT (21 de NOV)								
Horas	T _c	FiO ₂ (%)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)
03h22	34,9°C	100	370	37,1	7,313	18,9	4,73	137,5
10h36	31,5°C	50	49,8	24,1	7,577	23,0	3,19	139,6
17h03	31,6°C	70	97,5	33,2	7,45	24,3	2,86	138,4
21h57	32,1°C	60	78,9	34,1	7,453	24,5	3,13	135,7

O ventilador estava ajustado segundo os seguintes parâmetros:

- ▶ Modo de ventilação: VC
- ▶ Frequência Respiratória: 8 cpm
- ▶ Volume por minuto: 3,7 L
- ▶ Volume corrente:
 - ▶ Inspiratório: 500 ml
 - ▶ Expiratório: 520 ml

Este ajuste permitia que o doente não sofresse hipocápnias que levariam à vasoconstrição e a uma conseqüente má perfusão cerebral.

A PA média do doente foi de 92 mmHg durante as primeiras 24h, recorrendo-se ao uso de noradrenalina para manter este valor acima de 80 mmHg.

Em relação à frequência cardíaca do doente, esta teve um valor médio de 66 bpm o que é expectável tendo em conta que a hipotermia tem efeito bradicardizante.

Os valores de glicemia do doente ao longo das 24h foram monitorizados devido ao risco de hiperglicemia durante o arrefecimento. Assim, com a administração de insulina, mantiveram-se constantes com um valor médio de 190 mg/dl.

Os valores de K⁺ poderiam diminuir rapidamente devido ao arrefecimento. No entanto, dado que o doente se encontrava em CVVHDF (hemodiafiltração veno-venosa contínua), foi administrado K⁺ de modo a manter os seus valores dentro da normalidade.

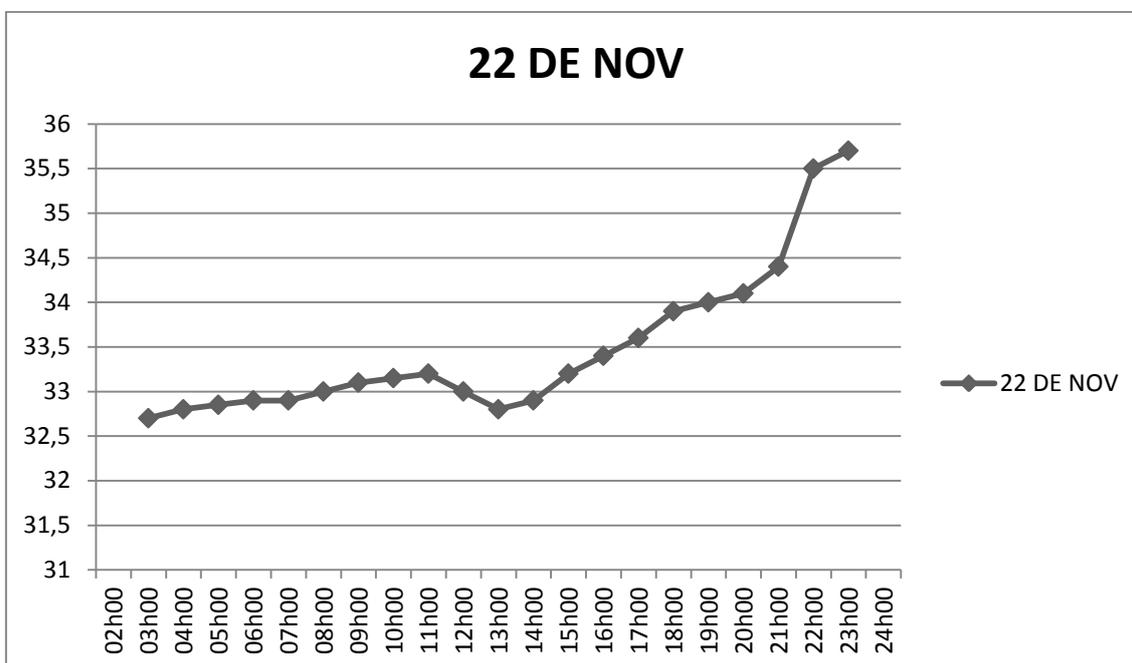
Foi avaliado o estado de sedação do doente com a escala de RAMSAY de 4 em 4h. O doente apresentou em todas as avaliações grau 6 – *Sem resposta a estímulos*.

Grau 1	Paciente ansioso, agitado;
Grau 2	Cooperativo, orientado, tranquilo;
Grau 3	Sonolento, responde a comandos;
Grau 4	Responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;
Grau 5	Responde lentamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;
Grau 6	Sem resposta a estímulos;

Escala de Ramsay

Após 24h (22 Nov) é parado o arrefecimento. Permitiu-se assim que o doente reaquescesse, sem auxílio a nenhum método de aquecimento externo, monitorizando os valores de temperatura para que o aumento ocorresse lentamente ao ritmo de 0,2°C por hora, até ao máximo de 1°C em 4h.

Como se pode verificar através da análise do gráfico 2, nem sempre esse objectivo foi conseguido havendo períodos em que temperatura subiu muito rapidamente.



O ventilador foi sendo ajustado ao longo do reaquescimento:

- Modo de ventilação: VC
- Frequência Respiratória: 15 cpm

- Volume por minuto: 6,9 L
- Volume corrente:
 - Inspiratório: 475 ml
 - Expiratório: 481 ml

Dia 22 foram efectuadas 5 avaliações da sedação com a escala Ramsay, tendo todas valor de 4 - *Responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso.*

Frequência cardíaca média: 69 bpm

Glicemia Média: 152 mg/dl

PA Média: 83 mmHg

O doseamento da Enolase e da proteína S-100B (marcadores séricos de lesão neuronal) foram efectuados 36h após a paragem cardíaca. Estes marcadores são importantes para o prognóstico durante as primeiras 24-48h do tratamento com hipotermia. Indiciam mau prognóstico quando os valores de Enolase e proteína S-100B são superiores a 33 ug/L e 1,2ug/L, respectivamente. O doente apresentava níveis de Enolase de 24,9 ng/ml e de proteína S-100B de 0,083 ug/L (não tendo por isso indicação de mau prognóstico).

Investigação do quadro de encefalopatia de etiologia não esclarecida:

O resultado microbiológico do LCR demonstrou um líquido amicrobiano, com pesquisa para Citomegalovirus positiva e pesquisa para Enterovirus, Epstein-barr, Herpes simplex tipo 1, Herpes simplex tipo 2 e Varicella-zoster negativos.

O resultado do estudo serológico confirmou infecção por CMV com um resultado positivo para CMV IgG (> 152,5 UI/ml).

Durante o internamento (dia 25.11) o doente realizou uma RM crânio-encefálica que demonstrou lesões na protuberância, nos pedúnculos cerebelares médios e na substância branca do cerebelo, sugestivas de romboencefalite.

O diagnóstico foi deste modo feito como Romboencefalite por Citomegalovirus.

A medicação foi ajustada, introduzindo-se Imunoglobulina para CMV 8g IV e Ganciclovir 100mg.

O doente esteve internado na UCI desde 21.11 a 15.12.

O doente apresentou um desmame ventilatório complicado por evolução neurológica lenta, necessitando de sedação por períodos de agitação intensa. Foi extubado a 11/12, sem intercorrências, tendo ficado em VNI (ventilação não invasiva) por períodos. Fez SLEDD (Slow Low Efficiency Daily Dialysis) diária até 12/12 e a 14/12 iniciou hemodiálise.

Dia 15/12 o doente apresentava-se hemodinamicamente estável (TA: 168/65 mmHg e FC:98 bpm), em ventilação espontânea (CBN a 3L/min, SpO2 de 98%) sem queixas álgicas e dispneia. O estado neurológico demonstrava uma melhoria progressiva, com o doente vigil, colaborante embora desorientado T/E e confuso. A fala era pouco perceptível (eventual disartria) e não apresentava assimetrias da face ou desvios à protusão da língua. Os campos visuais estavam aparentemente preservados à direita e com amaurose à esquerda. Força muscular teve igualmente uma melhoria bastante significativa.

O doente foi deste modo transferido para o serviço de Neurologia no dia 15/12/2011 onde esteve 48h. É readmitido na UCI dia 17.12, por pneumonia nosocomial, sem isolamento de agente e insuficiência respiratória grave a necessitar de ventilação invasiva. Reiniciou Ganciclovir IV em dose de indução e ajustou-se dose de Meropenem e Vancomicina para doses meníngeas, ajustadas à insuficiência renal. Evoluiu com instabilidade hemodinâmica com necessidade de suporte vasopressor (Noradrenalina). Teve desmame ventilatório difícil, extubado e reintubado várias vezes, pelo que foi traqueostomizado dia 04/01/2012.

No dia 18/12 após isolamento de *Pseudomonas* spp nas secreções brônquicas e na urina é medicado empiricamente com Ceftazidima, Amicacina, Vancomicina. Doente é transferido para a Medicina 2C dia 16/01 onde termina ciclo de Ceftazidima/Amicacina e inicia ciclo com piperacilina/tazobactam de acordo com antibiograma. Durante o internamento na Medicina 2C é feito também o diagnóstico de:

- Candidíase orofaríngea sendo iniciado Fluconazol.
- Miopatia de desuso, com atrofia muscular intensa e tetraparesia acentuada resultante de internamento prolongado. Doente é submetido a tratamento fisiátrico, com boa evolução (deambula sozinho e tem autonomia em algumas AVD).

Apresentou uma boa evolução clínica, com resolução do SIRS e da produção brônquica tendo por isso dia 04.02.12 alta. Do ponto de vista neurológico, não apresentava nenhum défice motor ou cognitivo evidente (CPC 1), mantendo-se em tratamento fisiátrico no Serviço de Fisiatria do CHP.

Anexo II

Categorias de Desempenho Cerebral

1. Bom Desempenho Cerebral (Vida normal)	Consciente, alerta, capaz de trabalhar e de ter uma vida normal. Pode ter pequenos deficits psicológicos ou neurológicos (leve disfagia, hemiparésia incapacitante, ou anormalidades minor nos nervos cranianos)
2. Moderado Disfunção Cerebral (Incapacitado mas independente)	Consciente. Função cerebral suficiente para trabalho em part-time em ambiente protegido ou independente para actividades da vida diária (vestir-se, deslocar-se por transportes públicos, preparar refeições). Pode apresentar hemiplegia, convulsões, ataxia, disarria, disfagia, ou permanentes alterações na memória ou mentais.
3. Grave Disfunção Cerebral (Consciente mas incapacitado e dependente)	Consciente. Dependente de terceiros para actividades da vida diária (em instituições ou em casa com esforço familiar). Tem actividades cognitivas limitadas. Esta categoria engloba uma grande variedade de anormalidades cerebrais, desde pacientes do ambulatório mas que possuem graves deficits de memória ou demência. Excluindo pacientes que estão paralisados e que apenas comunicam com os olhos, como na síndrome de encarceramento.
4. Coma/Estado Vegetativo (Inconsciente)	Inconsciente, sem percepção do ambiente e sem cognição. Não existe interacção verbal ou psicológica com o exterior.
5. Morte Cerebral (morte cerebral certificada ou morte pelos critérios tradicionais)	Morte cerebral certificada ou morte pelos critérios tradicionais.

Categorias de Desempenho Cerebral - *Cerebral Performance Category*

Badjatia, N., E. Ajam, K., L. S. Gold, et al. (2011). "Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study." *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 19: 38.

Anexo III

Escala de Avaliação dos Arrepios no Leito

Pontuação	
0	Nenhum: sem arrepios na palpação do masséter, pescoço ou parede torácica
1	Leve: arrepios localizados ao pescoço e/ou tórax
2	Moderado: arrepios envolvem movimentos grosseiros das extremidades superiores (em adição ao pescoço e torax)
3	Grave: arrepios envolvem os movimentos grosseiros do tórax e as extremidades superiores e inferiores

Escala de Avaliação dos Arrepios no Leito - *Beside Shivering Assessment Scale*

Badjatia, N., E. Strongilis, et al. (2008). "Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: the Beside Shivering Assessment Scale." *Stroke* 39(12): 3242-3247.