

Tatiana Helena Rech<sup>1</sup>, Sílvia Regina Rios Vieira<sup>2</sup>

## Hipotermia terapêutica em pacientes pós-parada cardiorrespiratória: mecanismos de ação e desenvolvimento de protocolo assistencial

*Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: mechanism of action and protocol development*

1. Mestre, Médica do Hospital Dom Vicente Scherer do Complexo Hospitalar Santa Casa e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Doutora, Professora Associada do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

### RESUMO

A parada cardiorrespiratória é um evento de alta mortalidade. A isquemia cerebral difusa relacionada ao hipofluxo cerebral frequentemente leva à injúria neurológica grave e ao desenvolvimento de estado vegetativo persistente. A hipotermia terapêutica representa um importante avanço no tratamento da encefalopatia anóxica pós-parada cardíaca. Seus efeitos neuroprotetores têm sido amplamente demonstrados em várias situações de isquemia neuronal. Apesar de ser um procedimento associado com

redução de mortalidade nesses pacientes, a hipotermia ainda é um tratamento subutilizado no manejo da síndrome pós-ressuscitação. Nosso objetivo é revisar aspectos referentes aos mecanismos de ação da hipotermia e seus efeitos em pacientes críticos reanimados pós-parada cardiorrespiratória e propor um protocolo assistencial simples, que possa ser implantado em qualquer unidade de terapia intensiva.

**Descritores:** Hipotermia induzida/ utilização; Parada cardíaca; Ressuscitação cardiopulmonar/normas

### INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória (PCR) é uma emergência médica definida como a cessação súbita e inesperada das funções vitais, caracterizada pela ausência de batimentos cardíacos, ausência de movimentos respiratórios e irresponsividade a estímulos.<sup>(1)</sup> Apesar da evolução e aperfeiçoamento das manobras de reanimação, a mortalidade dos pacientes vítimas de parada circulatória persiste muito elevada.<sup>(2,3)</sup> A PCR causa cessação abrupta do fluxo sanguíneo cerebral, produzindo isquemia dos neurônios.<sup>(4)</sup> A extensão do dano neurológico depende do grau de hipoxemia ao qual o tecido cerebral é submetido, ocorrendo dano permanente após 5 a 10 minutos da completa cessação do fluxo sanguíneo.<sup>(5)</sup> O estado vegetativo persistente representa o extremo dessa gravidade e caracteriza-se por um estado de inconsciência completa de si mesmo e do ambiente e irresponsividade a estímulos, com a manutenção do ciclo sono-vigília.<sup>(6)</sup> Estima-se que 10 a 30% dos sobreviventes pós-PCR evoluam com estado vegetativo.<sup>(7)</sup> O custo associado aos cuidados desses doentes atinjam as cifras dos bilhões de dólares a cada ano.<sup>(8)</sup>

Muitos estudos tem tentado encontrar fatores prognósticos que possam identificar pacientes com maior risco de desenvolver estado vegetativo persistente. Exame físico neurológico, eletroencefalograma, tomografia computadorizada, marcadores bioquímicos de lesão neuronal, potencial evocado somatossensorial, todos esses métodos tem suas limitações e produzem avaliações pouco acuradas do prognóstico, em maior ou menor grau.<sup>(9-13)</sup>

Trabalho desenvolvido no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre Porto Alegre (RS), Brasil.

Submetido em 7 de Janeiro de 2010

Aceito em 10 de Maio de 2010

#### Autor para correspondência:

Tatiana Helena Rech  
Rua Jaraguá, 456-301- Bairro Bela Vista  
CEP: 90450-130 – Porto Alegre (RS),  
Brasil  
E-mail: tatiana.rech@hotmail.com

Nesse contexto, a hipotermia terapêutica (HT) tem demonstrado ser um tratamento eficaz em reduzir o dano isquêmico cerebral produzido durante diferentes insultos neurológicos, como no trauma de crânio, nos acidentes vasculares cerebrais, na hemorragia subaracnóide e na anóxia induzida pela parada cardíaca.<sup>(14-19)</sup> A hipotermia reduz a demanda cerebral de oxigênio, promovendo proteção contra isquemia.<sup>(20)</sup> Várias evidências sugerem que a HT reduz a mortalidade dos pacientes comatosos sobreviventes pós-PCR.<sup>(21)</sup> Dois estudos importantes concluídos em 2002 consolidaram o uso da HT ao randomizarem pacientes comatosos sobreviventes pós-PCR fora do hospital, nos ritmos de fibrilação ventricular (FV) e taquicardia ventricular sem pulso (TV), a um período de hipotermia leve (entre 32°C e 34°C) durante 12 a 24 horas. Os pacientes submetidos à hipotermia tiveram menor mortalidade e maior taxa de desfechos neurológicos favoráveis quando comparados aos pacientes normotérmicos.<sup>(22,23)</sup> Esses resultados vêm sendo consistentemente reproduzidos.<sup>(24,25)</sup>

Apesar alta eficácia da hipotermia em reduzir a extensão do dano neurológico pós-PCR, a HT tem sido um tratamento subutilizado nas UTIs.<sup>(26)</sup> Baseado nisso, esse manuscrito pretende revisar os mecanismos de ação da hipotermia e seus efeitos no paciente crítico, com a finalidade de propor um protocolo assistencial simples e de baixo custo para o uso da HT em UTIs de baixa, média e alta complexidade.

Para a revisão bibliográfica foi feita extensa pesquisa não-sistemática no PubMed: National Library of Medicine e na base de dados do Scielo, para identificar artigos sobre HT em pacientes sobreviventes de parada cardíaca, por meio das palavras-chave *hipotermia terapêutica; parada cardiorrespiratória e desfecho neurológico*. Além disso, as referências desses artigos também foram consideradas. A pesquisa foi conduzida no período de outubro de 2009 a janeiro de 2010. Os artigos foram incluídos caso tivessem avaliado pacientes adultos sobreviventes pós-PCR, publicados após 2002. Foram excluídos relatos de caso, cartas, estudos em animais e estudos em pediatria. Após a revisão foi possível desenvolver um protocolo assistencial para uso da HT em pacientes comatosos pós-PCR, para ser implantado na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aplicável a qualquer UTI do Brasil.

### Mecanismos de ação da hipotermia

A isquemia neuronal pós-PCR pode persistir por várias horas pós-ressuscitação. A hipotermia tem ação neuroprotetora contra vários mecanismos bioquímicos deletérios, tornando-se o primeiro tratamento eficaz em reduzir o dano neurológico isquêmico em pacientes pós-PCR. A melhora dos desfechos atribuída à hipotermia só aconteceu no momento em que se compreendeu seus mecanismos de ação, com o entendimento de que a hipotermia leve (32°C a 34°C), ao

invés da hipotermia profunda ( $\leq 30^\circ\text{C}$ ), era suficiente para promover neuroproteção, a custos de efeitos adversos menores.<sup>(27)</sup> Esse entendimento adveio do fato de que a redução da demanda metabólica cerebral não é o único mecanismo de proteção cerebral da hipotermia, apesar de ser importante. O metabolismo cerebral reduz de 6 a 10% para cada 1°C na queda da temperatura. Quando a temperatura cai abaixo de 32°C, a taxa metabólica cerebral diminui para aproximadamente 50% do normal e o consumo de O<sub>2</sub> e a produção de CO<sub>2</sub> acompanham proporcionalmente essa queda.<sup>(28)</sup> Durante o período de isquemia-reperfusão que se inicia com a parada cardíaca ocorre uma grande redução das moléculas de alta energia, como adenosina trifosfato. A consequência imediata desse fenômeno é a mudança do metabolismo celular de aeróbio para anaeróbio. A glicólise anaeróbia eleva os níveis intracelulares de fosfato, lactato e íons hidrogênio, resultando em acidose intra e extracelular, o que promove o influxo de cálcio para dentro das células. O influxo de cálcio é muito deletério para a célula, pois produz disfunção mitocondrial e perturbações no funcionamento das bombas de sódio e potássio, levando à despolarização das membranas celulares e liberação de glutamato, um neurotransmissor excitatório, para o extracelular. A acidose intracelular, que estimula os processos destrutivos celulares e apoptose, pode ser evidenciada pela elevação dos níveis de lactato cerebral.<sup>(29)</sup> A hipotermia inibe esses processos excitatórios deletérios para a célula. A hipóxia é responsável por alterações nas membranas celulares que determinam a formação de edema citotóxico e quebra da barreira hematoencefálica. O resultado disso é o desenvolvimento de hipertensão intracraniana, que leva a um ciclo vicioso de isquemia cerebral. A hipotermia tem a capacidade de reduzir a permeabilidade vascular, minimizando o aparecimento de edema cerebral.

A isquemia-reperfusão gera grandes quantidades de radicais livres, como peróxido de hidrogênio, superóxido e peroxidonitrito. Essas moléculas são deletérias para a célula, pois causam a peroxidação das membranas celulares. O dano oxidativo é reduzido sob condições de hipotermia e é tanto menor quanto menor for a temperatura. Associado ao dano oxidativo existe também um desbalanço na liberação de mediadores pró-inflamatórios (TNF- e interleucina 1), que também é minimizado a temperaturas mais baixas.<sup>(30)</sup>

Um outro mecanismo implicado nos efeitos neuroprotetores da hipotermia parece ser a indução de efeitos anticoagulantes, que ocorrem a temperaturas abaixo dos 35°C. A ativação da coagulação tem um papel importante no desenvolvimento da injúria de isquemia-reperfusão, com formação de fibrina e bloqueio da microcirculação. A hipotermia interfere também com a liberação de endotelina e tromboxano A<sub>2</sub>, dois potentes vasoconstritores e agregantes plaquetários.

A supressão da atividade epiléptica é mais um provável efeito benéfico da hipotermia no contexto da encefalopatia anóxica, pois as crises convulsivas e não-convulsivas determinam grande aumento do consumo de oxigênio pelo cérebro. Esses mecanismos todos têm diferentes pesos no desenvolvimento da injúria isquêmica, bem como sofrem a interferência da HT em maior ou menor grau, na dependência das temperaturas atingidas.<sup>(31)</sup>

### Fases do resfriamento

A hipotermia produz diversos efeitos fisiológicos e entendê-los é essencial para que um maior benefício do resfriamento seja alcançado. Eles estão apresentados no quadro 1. A HT constitui-se em quatro fases. São elas: fase de identificação dos pacientes; fase de indução da hipotermia; fase de manutenção e fase de reaquecimento.

#### Quadro 1- Efeitos da hipotermia

Redução das demandas metabólicas cerebrais
Queda no consumo de O <sub>2</sub> e na produção de CO <sub>2</sub>
Redução da pressão intracraniana
Desvio da curva de hemoglobina para esquerda
Tremores
Bradycardia
Hipotensão
Arritmias
Prolongamento do espaço PR e QRS
Aparecimento de ondas de Osborne no eletrocardiograma
Queda do débito cardíaco
Queda das pressões de enchimento ventricular
Diminuição da motilidade gastrointestinal
Diurese profusa
Resistência insulínica
Diminuição da imunidade
Coagulopatia
Fluxo intracelular de potássio, magnésio e cálcio
Alteração da farmacodinâmica e farmacocinética das drogas

**Fase de identificação dos pacientes:** desde 2003, a IL-COR recomenda o uso de HT para todos os pacientes sobreviventes pós-PCR que permaneçam comatosos após a reanimação, independente do ritmo da PCR e do local onde ocorreu o evento. Devem ser excluídos os pacientes reanimados por mais de 60 minutos; aqueles com retorno da circulação espontânea há mais de 6 horas; os com estado de coma prévio à PCR; as gestantes; os com sangramento ativo ou coagulopatia; os em pós-operatório de grande porte há menos de 14 dias; os com choque cardiogênico ou choque séptico e os pacientes terminais. Pacientes que se apresentarem hipotérmicos na chegada ao hospital e preencherem critérios de

exclusão para o protocolo não devem ser reaquecidos.<sup>(32)</sup>

**Fase de indução da hipotermia:** a temperatura-alvo a ser atingida é 32°C a 34°C. Estudos randomizados e estudos prospectivos com controles históricos demonstraram o benefício neuroprotetor desses níveis de temperatura. Esse alvo representa um equilíbrio entre os benefícios clínicos e os efeitos adversos, que se exacerbam muito a temperaturas mais baixas. Arritmias cardíacas são freqüentes abaixo de 31°C e abaixo de 28°C o risco de FV aumenta muito. Além disso, essa faixa de temperatura (32°C a 34°C) é facilmente atingida com métodos não-invasivos de resfriamento.<sup>(33)</sup>

Dados sugerem que a HT deve ser instituída o mais breve possível após o retorno da circulação espontânea, mas parece haver benefício mesmo quando o seu início é retardado em até 6 horas. Um estudo experimental testou o impacto do início imediato da HT comparado ao início retardado por 1 hora pós-ressuscitação no desfecho de ratos submetidos à anóxia cerebral. O achado foi um melhor resultado funcional em ratos resfriados imediatamente.<sup>(34)</sup> É fundamental integrar as equipes da UTI e da emergência, para que a transferência para a UTI possa ser agilizada e a indução iniciada tão cedo quanto o paciente interne no hospital, desde que isso não atrase os procedimentos que visem ao tratamento da causa da PCR, como a angioplastia primária.

A monitorização inicial do paciente deve incluir eletrocardiograma contínuo, balanço hídrico, medida invasiva da pressão arterial e medida da temperatura central através de cateter vesical, termômetro esofágico ou cateter de artéria pulmonar, caso exista uma indicação precisa para o uso desse último. A monitorização intra-arterial da pressão é muito importante, pois o desenvolvimento de hipotensão durante a HT é comum e frequentemente demanda o uso de drogas vasoativas. Hipovolemia é a regra nesse cenário também, pois a hipotermia é responsável por diurese profusa. É preciso ficar atento para que essa não seja uma causa adicional de baixo débito cardíaco, comumente presente na síndrome pós-ressuscitação.<sup>(35)</sup>

Exames laboratoriais devem incluir hemograma, plaquetas, coagulação, eletrólitos e gasometria arterial, a serem coletados no tempo zero e após a cada 6 ou 12 horas. Pequenas alterações da coagulação são observadas em condições de hipotermia, comprometendo discretamente a formação do trombo. Sangramentos maiores não costumam ser associados à hipotermia leve.<sup>(36)</sup> A oxigenação do sangue e os ajustes ventilatórios são mais bem avaliados através de gasometrias arteriais, pois a oximetria de pulso não é um parâmetro adequado durante a HT, em função da vasoconstrição cutânea induzida pela hipotermia. O resfriamento causa fluxo intracelular de potássio, magnésio, cálcio e fósforo, resultando em baixos níveis séricos desses íons, podendo causar arritmias

graves. Recomenda-se iniciar a reposição de eletrólitos na fase de indução e a suspensão no reaquecimento.<sup>(33)</sup>

Sedação e analgesia adequadas são aspectos fundamentais durante a indução da HT. O tremor é uma resposta fisiológica normal na tentativa de manter a temperatura corporal. O aparecimento de tremores é contraproducente, pois gera calor e retarda o processo de resfriamento, além de aumentar muito o consumo de oxigênio e a pressão intracraniana. midazolam e fentanil são drogas utilizadas de rotina. Frequentemente é necessário acrescentar bloqueadores neuromusculares ao esquema de sedação, na tentativa de conter os tremores.

Em relação aos métodos de resfriamento, pode-se dizer que o método ideal seria aquele capaz de: induzir hipotermia rapidamente, sem risco de hiper-resfriamento; manter a temperatura desejada durante a fase de manutenção, sem grandes oscilações; propiciar um reaquecimento controlado e lento; ser minimamente invasivo e ter custos baixos.<sup>(37)</sup> A remoção de calor pode ser induzida de forma não-invasiva ou invasiva. Os métodos não-invasivos, ou convencionais, incluem a utilização de pacotes de gelo, o uso de mantas térmicas, o uso de equipamentos comerciais de resfriamento de superfície e a infusão de soluções geladas. Esses métodos são bastante eficazes em induzir hipotermia, porém o controle do ritmo das alterações da temperatura é menos apurado e o risco de hiper-resfriamento é maior, além de impor maior dificuldade ao reaquecimento. A associação desses métodos tem sido utilizada em vários estudos de HT, com bons resultados. A infusão rápida de solução salina a 4°C na dose de 30 a 40 ml/Kg, por via periférica ou central, é capaz de produzir uma queda na temperatura de 2°C a 4°C,<sup>(38)</sup> com a vantagem de poder ser administrada antes mesmo de o paciente chegar ao hospital.<sup>(39)</sup> Grandes volumes de soro gelado não parecem estar associados a efeitos adversos graves em pacientes pós-PCR, não tendo sido demonstrado deterioração da oxigenação ou desenvolvimento de edema agudo de pulmão nesses pacientes.<sup>(40)</sup> Juntamente com a utilização de soro gelado, a aplicação de pacotes de gelo nas superfícies do pescoço, das axilas e das virilhas é uma forma simples e fácil de manter o resfriamento. Os pacotes de gelo externos devem ser trocados a cada vez que estiverem derretidos e deve-se atentar para as lesões de pele produzidas pelo frio. As mantas térmicas podem ser colocadas duplamente: uma sob o paciente e outra sobre ele. Parece não haver correlação entre a superfície corporal e o tempo para se atingir a hipotermia.<sup>(41)</sup> A aplicação de gelo associado a cobertores térmicos é a forma menos dispendiosa de induzir HT, porém estudos já demonstraram que o hiper-resfriamento acontece quase invariavelmente, podendo ter complicações graves, caso seja muito profundo ou prolongado.<sup>(42)</sup> O hiper-resfriamento é menos comum com o uso de equipamentos comerciais de resfriamento de superfície. Esses

equipamentos consistem em pás revestidas de gel condutor de calor, aderidas sobre a pele, que cobrem aproximadamente 40% da superfície corporal que estão conectados a uma unidade termorreguladora. O sistema aumenta ou diminui a temperatura da água circulante em resposta à temperatura-alvo e à temperatura do paciente. A velocidade média para atingir a temperatura-alvo com esse sistema é em torno de 1,4°C/hora de redução na temperatura. É um método seguro e eficaz, pois as variações de temperatura são mais controladas, tanto na indução quanto no reaquecimento.<sup>(43)</sup>

Atualmente, o método mais eficaz de produzir hipotermia é através do uso de cateteres endovasculares, que proporcionam um excelente controle de temperatura tanto na indução, quanto na manutenção e no reaquecimento. É muito rápido em induzir hipotermia, diminuindo a temperatura numa velocidade de 2°C a 2,5°C/hora. Esse é um sistema que utiliza um cateter venoso central especial, de metal recoberto, por onde circula água, conectado a um equipamento externo que a refrigera. O cateter pode ser introduzido via femoral, subclávia ou jugular e tem riscos de complicações mecânicas, além de risco de infecção e trombose venosa. Alguns deles têm via extra para infusão de medicações e coletas de sangue. Sua experiência de uso ainda é limitada e seu custo elevado, mas por outro lado é menos trabalhoso para a equipe do que os métodos convencionais.<sup>(37)</sup>

**Fase de manutenção da hipotermia:** a temperatura deve ser medida constantemente, com o objetivo de mantê-la entre 32°C e 34°C durante 24 horas.<sup>(5)</sup> Um ponto importante do cuidado desses pacientes são os parâmetros hemodinâmicos. Níveis de pressão arterial média acima de 80 mmHg são recomendados em pacientes pós-PCR, podendo ser necessária reposição volêmica e infusão de vasopressores para se atingir esses valores. O vasopressor mais comumente utilizado durante a HT é a noradrenalina.

A hipotermia é causa de resistência insulínica. A monitorização da glicemia deve ser feita com sangue coletado de acesso venoso, pois a vasoconstrição cutânea pode alterar os resultados. As dosagens laboratoriais podem ser programadas a cada 6 ou 12 horas, na dependência de resultados prévios, e incluem os mesmos exames da fase de indução. A oximetria de pulso não é um parâmetro adequado durante a hipotermia, devendo-se proceder aos ajustes da ventilação mecânica baseado em valores gasométricos.

Não está indicado alimentar os pacientes durante o tratamento com HT, pois existe um retardo do esvaziamento gástrico nesses pacientes. Além disso, existe um risco aumentado de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), em razão de possível aspiração durante a PCR e da diminuição da imunidade associada à hipotermia. Portanto, é preciso ser rigoroso na aplicação de medidas de prevenção de PAV.



Outro ponto fundamental do manejo dessa fase é a sedação e a analgesia. Além das infusões contínuas de midazolam e fentanil, podem ser necessárias doses adicionais em *bolus* para a manutenção adequada dos níveis de sedação. Um melhor controle da sedação é feito através do uso de escalas de sedação ou da utilização do BIS (Bispectral Index). O aparecimento de convulsões pode ser mascarado pela sedação e bloqueio neuromuscular, o que indica o uso de monitorização eletroencefalográfica contínua, caso esta esteja disponível. O uso do BIS e do eletroencefalograma são refinamentos do protocolo, não sendo, de forma alguma indispensáveis. Crises convulsivas e tremores requerem tratamento agressivo em qualquer fase, pois aumentam muito as demandas metabólicas de oxigênio. Na 12ª hora após o início da hipotermia deve-se reavaliar a necessidade do uso de bloqueadores neuromusculares e interrompê-los ou reduzi-los caso não haja evidência de tremores.<sup>(44)</sup>

A ocorrência de arritmias graves ou sangramentos nessa fase impõe a suspensão do resfriamento. A monitorização eletrocardiográfica contínua é fundamental durante todo o tratamento. O aparecimento da bradicardia ou ondas de Osborne não são indicativos de interrupção da HT.<sup>(30)</sup> Caso o paciente apresente qualquer sinal de despertar, interrompe-se prontamente a hipotermia e permite-se o reaquecimento espontâneo.

**Fase de reaquecimento:** essa fase inicia após 24 horas do início da indução do resfriamento e deve ser lenta, numa velocidade de 0,2°C a 0,4°C/hora, durante 12 horas, até que se atinja temperatura entre 35°C e 37°C. O reaquecimento pode ser passivo ou ativo. O reaquecimento passivo até uma temperatura central de 35°C costuma levar em torno de 8 horas.<sup>(45)</sup> Se for feito com a ajuda de manta térmica, essa deve ser retirada quando a temperatura alcançar 35°C. Caso sejam utilizados equipamentos comerciais de resfriamento externo ou cateteres endovasculares, programa-se a velocidade do reaquecimento. Essa é uma das maiores vantagens desses equipamentos, que é favorecer o melhor controle da velocidade de variação da temperatura.<sup>(37)</sup>

Instabilidade hemodinâmica, com vasodilatação periférica e hipotensão, faz parte da síndrome pós-reperusão e é muito comum na medida em que a temperatura vai aumentando. Pode exigir o uso de doses mais altas de vasopressores. Outra preocupação da fase de reaquecimento é o desenvolvimento de hipercalemia, pois o potássio que migrou para dentro da célula durante a hipotermia retorna para o extracelular. Isso pode ocorrer de maneira rápida e ser causa de arritmias. Todas as soluções contendo potássio ou magnésio devem ser interrompidas nesse ponto. Desliga-se também a infusão de insulina, pelo risco de hipoglicemia.

Ao se atingir a temperatura de 35°C, suspende-se a seda-

ção contínua.

Após o término da HT recomenda-se tratar febre agressivamente, caso ocorra, porque está associada a desfechos desfavoráveis em pacientes pós-PCR.<sup>(46)</sup>

Baseados em todas essas informações, propomos a implantação de um protocolo simples e de fácil execução, que pode ser utilizado imediatamente em UTIs de baixa, média ou alta complexidade. O fluxograma do protocolo encontra-se no anexo 1 e a sugestão de ficha de acompanhamento assistencial no anexo 2.

## DISCUSSÃO

O perfil de efeitos adversos graves decorrentes do uso da hipotermia profunda limitou o seu uso a procedimentos muito específicos em salas de cirurgia e o seu abandono em UTIs por mais de 30 anos. Durante esse intervalo de tempo, os estudos com animais evoluíram, demonstrando que mesmo reduções pequenas na temperatura corporal podem minimizar os efeitos deletérios da isquemia-reperusão e o dano cerebral associado a ela.<sup>(47)</sup> Sabe-se hoje que o cérebro trabalha adequadamente numa faixa constante de temperatura e pH, sendo muito sensível às mínimas variações de temperatura, especialmente após injúria neuronal. As áreas cerebrais lesadas ficam ainda mais hipertérmicas do que as áreas não-lesadas.<sup>(30,48)</sup> Isso se deve a uma gama de mecanismos destrutivos que se seguem ao período de hipofluxo cerebral. A hipotermia leve é capaz de modular processos celulares que envolvem estresse oxidativo, liberação de aminoácidos excitatórios e a indução de necrose celular e apoptose, além de reduzir o consumo de oxigênio pelo neurônio. A promoção da neuroproteção dá-se através de diversos mecanismos.<sup>(49)</sup>

Em um ensaio clínico randomizado com 77 pacientes comatosos sobreviventes pós-parada cardíaca nos ritmos de FV e TV, Bernard et al. compararam um grupo submetido à hipotermia leve (33°C), induzida rapidamente após o retorno da circulação espontânea e mantida por 12 horas, com um grupo controle normotérmico. Dos pacientes submetidos à hipotermia, 49% sobreviveram e tiveram alta do hospital em boas condições neurológicas, enquanto que no grupo dos normotérmicos somente 26% teve o mesmo desfecho.<sup>(23)</sup> Com os mesmos resultados estatisticamente significantes, um outro estudo em nove hospitais europeus incluiu 273 pacientes sobreviventes pós-PCR em ritmos chocáveis e os submeteu à hipotermia leve (entre 32 °C e 34°C) por período de 24 horas, com uso de pacotes de gelo e mantas térmicas. No grupo tratado com HT, 55% dos pacientes tiveram desfecho neurológico favorável em seis meses, contra 39% no grupo da normotermia. Houve redução de mortalidade no grupo da hipotermia (55% *versus* 41%, com  $p=0,02$ ).<sup>(27)</sup> Storm et

al. sugerem, inclusive, que o benefício na sobrevida atribuído à hipotermia persiste após dois anos de seguimento.<sup>(50)</sup> Existe evidência suficiente a respeito dos efeitos neuroprotetores da hipotermia para torná-la terapia padrão em pacientes com encefalopatia anóxica pós-PCR. A alta mortalidade associada à parada cardíaca está muito relacionada à evolução para estado vegetativo persistente e essa evolução é claramente reduzida pelo uso da hipotermia terapêutica. No momento atual, não submeter os pacientes comatosos pós-PCR à hipotermia significa não oferecer o melhor tratamento disponível para a síndrome pós-ressuscitação, o que tem importante repercussão ética e econômica. O número necessário a tratar (NNT) para reduzir uma morte é seis.<sup>(51)</sup> Isso é muito melhor que a maioria dos tratamentos utilizados em terapia intensiva, além de ser de baixo custo e fácil aplicação em qualquer UTI. Num estudo de custo-efetividade, Merchant *et al* demonstraram que a HT é comparável às intervenções médicas economicamente aceitas.<sup>(52)</sup>

Um estudo observacional, com controles históricos, analisou o impacto do uso da HT no tempo de internação em UTI em pacientes pós-PCR. Além da melhora dos desfechos neurológicos, foi observada uma redução no tempo de internação em UTI nos pacientes tratados com HT (média 14 dias *versus* 21 dias). Os mesmos autores sugerem que a hipotermia também possa ser um preditor independente do tempo de ventilação mecânica.<sup>(53)</sup>

A despeito de todas as evidências favoráveis ao uso da hipotermia, estima-se que menos de 30% dos pacientes com indicação de tratamento o estejam recebendo efetivamente.<sup>(54)</sup> Publicações recentes concordam com a importância da implantação de protocolos institucionais de HT, pela sua capacidade de aumentar o uso dessa terapêutica.<sup>(55,56)</sup> A ILCOR e a European Resuscitation Council suportam o uso da HT em pacientes comatosos sobreviventes de parada cardíaca fora do hospital nos ritmos de FV e TV, com nível de evidência I.<sup>(32,57,58)</sup> Evidências de nível IV (estudos históricos, coortes não-randomizadas ou casos-controles) sugerem que sobreviventes de parada cardíaca intra-hospitalar e de ritmos não-chocáveis também possam se beneficiar da terapêutica, mas essa ainda é uma questão em aberto. Pacientes com rit-

mo inicial em assistolia ou atividade elétrica sem pulso têm uma taxa de sobrevida menor do que aqueles em FV ou TV, provavelmente devido a maior gravidade desses pacientes e ao maior período de baixo fluxo (a FV geralmente degenera para assistolia). Devido à gravidade da injúria neuronal e ao prognóstico reservado, o papel da HT continua incerto nessas situações.<sup>(45, 59)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipotermia terapêutica é o único tratamento que tem demonstrado, de forma consistente, reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos neurológicos em pacientes sobreviventes pós-parada cardiorrespiratória até o presente momento. A despeito do baixo custo e dos benefícios a ela atribuídos, a implantação de protocolos para o uso da hipotermia terapêutica tem ocorrido de forma lenta em todo o mundo. Entender os mecanismos de ação através dos quais a hipotermia exerce seus efeitos neuroprotetores faz parte da elaboração de um protocolo bem sucedido, para que eventos adversos possam ser minimizados. É preciso haver um esforço da parte dos envolvidos com o cuidado de pacientes críticos para que a adoção de rotinas assistenciais para o uso da hipotermia terapêutica seja implementada imediatamente em todas as UTIs do país.

---

## ABSTRACT

Cardiac arrest is a high mortality event and the associated brain ischemia frequently causes severe neurological damage and persistent vegetative state. Therapeutic hypothermia is an important tool for the treatment of post-anoxic coma after cardiopulmonary resuscitation. It has been shown to reduce mortality and to improve neurological outcomes after cardiac arrest. Nevertheless, hypothermia is underused in critical care units. This manuscript aims to review the hypothermia mechanism of action in cardiac arrest survivors and to propose a simple protocol, feasible to be implemented in any critical care unit.

**Keywords:** Hypothermia, induced/utilization; Heart arrest; Cardiopulmonary resuscitation/standards

---

## REFERÊNCIAS

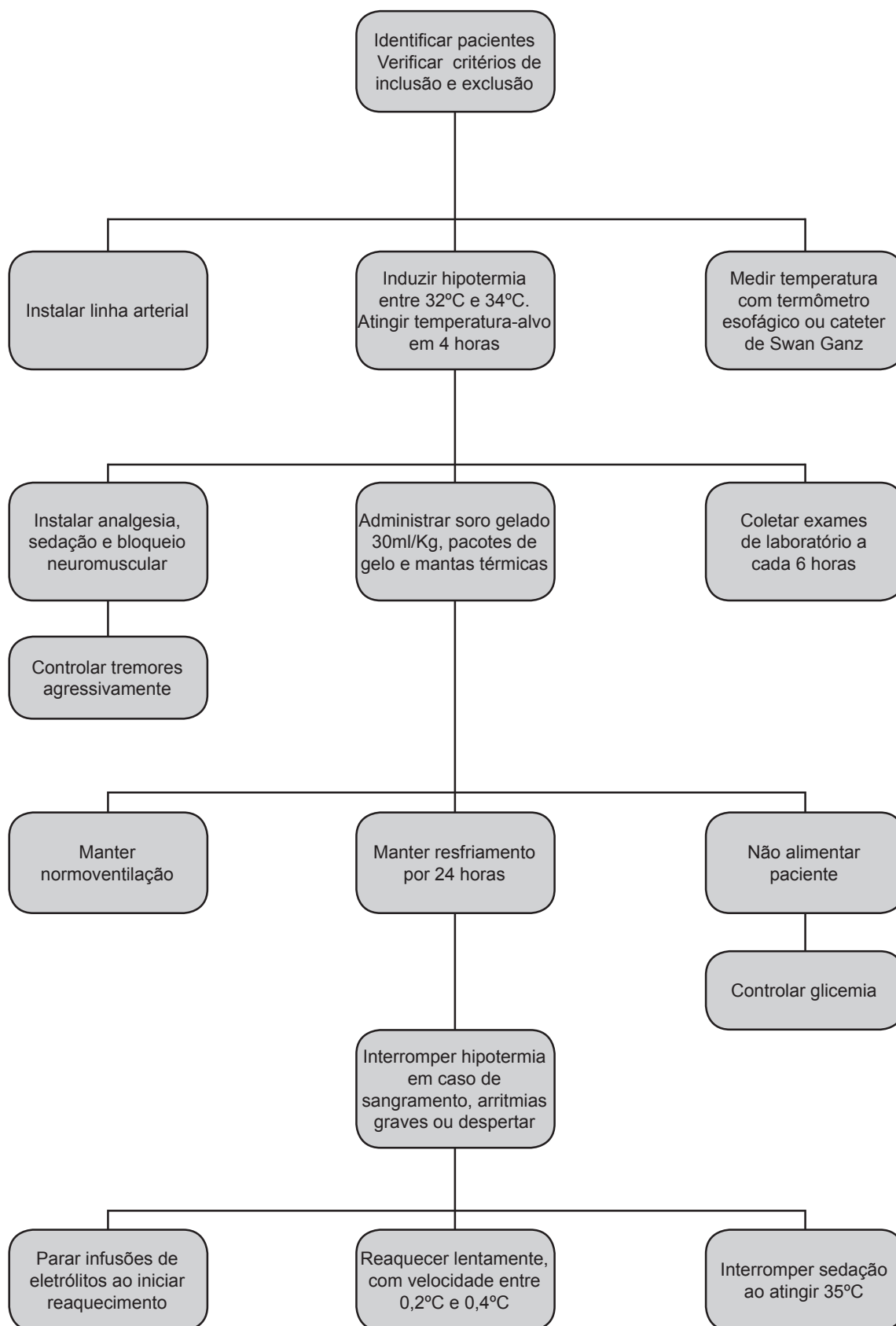
1. Niemann JT. Cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 1992;327(15):1075-80. Review.
2. Brooks SC, Schicker RH, Rea TD, Aufderheide TP, Davis DP, Morrison LJ, Sahni R, Sears GK, Griffiths DE, Sopko G, Emerson SS, Dorian P; ROC Investigators. Out-of-hospital cardiac arrest frequency and survival: evidence for temporal variability. *Resuscitation.* 2010;81(2):175-81.
3. Gomes AMCG, Timerman A, Souza CAM, Mendes CMC, Póvoas Filho HP, Oliveira AM, Souza JAA. Fatores prognósticos de sobrevida pós-reanimação cardiorrespiratória cerebral em hospital geral. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(4):262-71.
4. Pereira JCRG. Abordagem do paciente reanimado pós-parada cardiorrespiratória. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(2):190-6.

5. Bernard S. Hypothermia after cardiac arrest: expanding the therapeutic scope. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S227-33.
6. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. *RN.* 1972;35(10):ICU1-4.
7. Zingler VC, Pohlmann-Eden B. Diagnostic pitfalls in patients with hypoxic brain damage: three case reports. *Resuscitation.* 2005;65(1):107-10.
8. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke.* 1998;29(11):2363-6.
9. Grundmann S, Busch HJ. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1999; author reply 1999-2000.
10. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA.* 2004;291(7):870-9.
11. Rech TH, Vieira SR, Nagel F, Brauner JS, Scalco R. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after in-hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care.* 2006;10(5):R133.
12. Derwall M, Stoppe C, Brücken D, Roissant R, Fries M. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Crit Care.* 2009;13(2):R58.
13. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation.* 2009;80(7):784-9.
14. Clifton GL, Drever P, Valadka A, Zygun D, Okonkwo D. Multicenter trial of early hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma.* 2009;26(3):393-7.
15. Hartemink KJ, Wisselink W, Rauwerda JA, Girbes AR, Polderman KH. Novel applications of therapeutic hypothermia: report of three cases. *Crit Care.* 2004;8(5):R343-6.
16. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P; Steering Group and TOBY Cooling Register participants. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(4):F260-4.
17. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med.* 2008;36(6):1780-6.
18. Sagalyn E, Band RA, Gaieski DF, Abella BS. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: review and compilation of recent experiences. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S223-6.
19. Belliard G, Catez E, Charron C, Caille V, Aegerter P, Dubourg O, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation.* 2007;75(2):252-9.
20. Arrich J; European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1041-7.
21. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2009;80(4):418-24.
22. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-56. Erratum in: *N Engl J Med* 2002;346(22):1756.
23. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-63.
24. Safar P, Behringer W, Böttiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2002;30(4 Suppl): p. S140-4. Review.
25. Feitosa-Filho GS, Sena JP, Guimarães HP, Lopes RD. Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiopulmonar: evidências e aspectos práticos. *Rev Bras Terap Intensiva.* 2009;21(1):65-71.
26. Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest - a nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation.* 2007;72(2):207-13.
27. Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):612-3.
28. Polderman KH. Induced hypothermia for neuroprotection: understanding the underlying mechanisms. In: Vincent JL, editor. *Intensive Care Medicine.* New York: Springer; 2004. p. 328-46.
29. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS. Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med.* 1999;27(9):1965-73.
30. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S186-202.
31. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med.* 2009;37(3):1101-20.
32. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, Böttiger BW, Morley PT, Nolan JP, Okada K, Reyes C, Shuster M, Steen PA, Weil MH, Wenzel V, Hickey RW, Carli P, Vanden Hoek TL, Atkins D; International Liaison Committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia

- after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108(1):118-21.
33. Kupchik NL. Development and implementation of a therapeutic hypothermia protocol. *Crit Care Med*. 2009;37(7 Suppl):S279-84. Review.
34. Zhao D, Abella BS, Beiser DG, Alvarado JP, Wang H, Hamann KJ, et al. Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008;77(2):242-9.
35. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73(1):29-39.
36. Spiel AO, Kliegel A, Janata A, Uray T, Mayr FB, Laggner AN, et al. Hemostasis in cardiac arrest patients treated with mild hypothermia initiated by cold fluids. *Resuscitation*. 2009;80(7):762-5.
37. Polderman KH, Callaghan J. Equipment review: cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? *Crit Care*. 2006;10(6):234. Review.
38. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, Domanovits H. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest--a feasibility study. *Resuscitation*. 2005;64(3):347-51.
39. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73(1):46-53.
40. Vanden Hoek TL, Kasza KE, Beiser DG, Abella BS, Franklin JE, Oras JJ, et al. Induced hypothermia by central venous infusion: saline ice slurry versus chilled saline. *Crit Care Med*. 2004;32(9 Suppl):S425-31.
41. Jimmink JJ, Binnekade JM, Paulus F, Mathus-Vliegen EM, Schultz MJ, Vroom MB. **The influence of body composition on therapeutic hypothermia: a prospective observational study of patients after cardiac arrest.** *Crit Care*. 2008;12(4):R87.
42. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med*. 2006;34(12 Suppl):S490-4.
43. Haugk M, Sterz F, Grassberger M, Uray T, Kliegel A, Janata A, et al. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation*. 2007;75(1):76-81.
44. Seder DB, Van der Kloot TE. Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med*. 2009;37(7 Suppl):S211-22. Review.
45. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1865-73.
46. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation*. 2001;49(3):273-7.
47. Jia X, Koenig MA, Shin HC, Zhen G, Pardo CA, Hanley DF, et al. Improving neurological outcomes post-cardiac arrest in a rat model: immediate hypothermia and quantitative EEG monitoring. *Resuscitation*. 2008;76(3):431-42.
48. Forte LV, Peluso CM, Prandini MN, Godoy R, Rojas SSO. Regional cooling for reducing brain temperature and intracranial pressure. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(2B):480-7.
49. Janata A, Holzer M. Hypothermia after cardiac arrest. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(2):168-79. Review.
50. Storm C, Nee J, Krueger A, Schefold JC, Hasper D. 2-year survival of patients undergoing mild hypothermia treatment after ventricular fibrillation cardiac arrest is significantly improved compared to historical controls. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:2.
51. Böttiger BW, Schneider A, Popp E. **Number needed to treat = six: therapeutic hypothermia following cardiac arrest--an effective and cheap approach to save lives.** *Crit Care*. 2007;11(4):162.
52. Merchant RM, Becker LB, Abella BS, Asch DA, Groeneveld PW. Cost-effectiveness of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):421-8.
53. Storm C, Schefold JC, Nibbe L, Martens F, Krueger A, Oppert M, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest--the implementation of the ILCOR guidelines in clinical routine is possible! *Crit Care*. 2006;10(6):425.
54. Abella BS, Rhee JW, Huang KN, Vanden Hoek TL, Becker LB. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation*. 2005;64(2):181-6.
55. Ravetti CG, Silva TO, Moura AD, Carvalho FB. Estudo de pacientes reanimados pós-parada cardiorrespiratória intra e extra-hospitalar submetidos à hipotermia terapêutica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(4):369-75.
56. Toma A, Bensimon CM, Dainty KN, Rubenfeld GD, Morrison LJ, Brooks SC. Perceived barriers to therapeutic hypothermia for patients resuscitated from cardiac arrest: a qualitative study of emergency department and critical care workers. *Crit Care Med*. 2010;38(2):504-9.
57. Nolan J; **European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 1. Introduction.** *Resuscitation*. 2005;67 Suppl 1:S3-6.
58. Polderman KH, Ware JH. Therapeutic hypothermia following cardiac arrest: class I evidence? *Intensive Care Med*. 2004;30(12):2287.
59. Broccard A. Therapeutic hypothermia for anoxic brain injury following cardiac arrest: a "cool" transition toward cardiopulmonary cerebral resuscitation. *Crit Care Med*. 2006;34(7):2008-9.



### Anexo 1- Fluxograma do protocolo de hipotermia terapêutica



**Anexo 2 - Sugestão para ficha de acompanhamento assistencial**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Data de internação: \_\_\_\_\_ Data da PCR: \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_  
 Local da PCR: intra-hospitalar ( ) extra-hospitalar ( )  
 Ritmo da PCR: \_\_\_\_\_ Tempo estimado de PCR: \_\_\_\_\_ min  
 Tempo estimado entre PCR e início protocolo: \_\_\_\_\_ min  
 Causa suspeita: \_\_\_\_\_ Glasgow no início do protocolo: \_\_\_\_\_  
 Temperatura inicial: \_\_\_\_\_ às \_\_\_\_\_ horas FC inicial: \_\_\_\_\_ Glicemia: \_\_\_\_\_  
 Medição da temperatura: cateter de Swan Ganz ( ) termômetro esofágico ( )  
 Quarto refrigerado: sim ( ) não ( )  
 Métodos de resfriamento: manta térmica ( ) pacotes de gelo ( ) soro gelado ( )  
 Volume de soro gelado: \_\_\_\_\_ ml  
 Drogas utilizadas para analgesia e sedação:  
 Usou BIS: sim ( ) não ( ) Usou linha arterial: sim ( ) não ( )  
 Coletou laboratório inicial às \_\_\_\_\_ horas  
 Ht \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_ Potássio \_\_\_\_\_  
 Hb \_\_\_\_\_ KTTP \_\_\_\_\_ Magnésio \_\_\_\_\_  
 Plaquetas \_\_\_\_\_ gasometria arterial \_\_\_\_\_ Cálcio \_\_\_\_\_ Sódio \_\_\_\_\_  
 Tempo para atingir temperatura-alvo: \_\_\_\_\_ Temperatura mínima: \_\_\_\_\_  
 Duração da hipotermia: \_\_\_\_\_ horas  
 Noradrenalina: dose no resfriamento \_\_\_\_\_ dose na manutenção \_\_\_\_\_  
 Interrupção precoce: sim ( ) não ( ) Causa? \_\_\_\_\_  
 Laboratório durante hipotermia: \_\_\_\_\_ horas  
 Tempo de reaquecimento: \_\_\_\_\_ horas Velocidade de reaquecimento: \_\_\_\_\_ °C/hora  
 Desfecho: alta ( ) óbito ( ) transferência ( ) Glasgow na alta: \_\_\_\_\_

**Temperatura de resfriamento e reaquecimento**

1 <sup>a</sup> h	8 <sup>a</sup> h	15 <sup>a</sup> h	22 <sup>a</sup> h
2 <sup>a</sup> h	8 <sup>a</sup> h	16 <sup>a</sup> h	23 <sup>a</sup> h
3 <sup>a</sup> h	10 <sup>a</sup> h	17 <sup>a</sup> h	24 <sup>a</sup> h
4 <sup>a</sup> h	11 <sup>a</sup> h	18 <sup>a</sup> h	25 <sup>a</sup> h
5 <sup>a</sup> h	12 <sup>a</sup> h	19 <sup>a</sup> h	26 <sup>a</sup> h
6 <sup>a</sup> h	13 <sup>a</sup> h	20 <sup>a</sup> h	27 <sup>a</sup> h
7 <sup>a</sup> h	14 <sup>a</sup> h	21 <sup>a</sup> h	28 <sup>a</sup> h