

Atualização terapêutica

O objetivo desta seção é trazer ao leitor, de maneira crítica e prática, uma análise das opções terapêuticas disponíveis e dos mais recentes avanços terapêuticos em determinado campo. As atualizações serão elaboradas por especialistas nas diversas áreas da saúde que terão a oportunidade de compartilhar com o leitor sua experiência aliada às melhores evidências científicas.

Marcia Regina Pinho Makdisse

Editora da seção

Hipotermia terapêutica

Ana Helena Vicente Andrade¹, Odilson Marcos Silvestre², Antonio Carlos Bacelar Nunes Filho³, Antonio Cláudio do Amaral Baruzzi⁴

¹ Médica da Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital Municipal Doutor Moysés Deutsch – São Paulo (SP), Brasil.

² Médico Cardiologista da Unidade de Emergências, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

³ Preceptor da Residência Médica em Cardiologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médico Supervisor da Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – São Paulo (SP), Brasil.

O potencial terapêutico da hipotermia na ressuscitação cardiorrespiratória cerebral foi sugerida por Safar que, em 1961, introduziu tal medida no item “H” da etapa de suporte prolongado à vida do algoritmo da ressuscitação. O interesse no potencial efeito de proteção neuronal em pacientes após parada cardiorrespiratória (PCR) ressurgiu no final da década de 80, a partir de estudos experimentais demonstrando benefício em modelos de isquemia cerebral total e de trauma craniano.

No Brasil, estima-se que a incidência de PCR é de aproximadamente 300.000 casos/ano. Dos pacientes que recuperam a circulação espontânea, 24% chegam vivos ao hospital. Desses, a sobrevivência até a alta hospitalar está em torno de 8%⁽¹⁾.

Entre os sobreviventes, advém a síndrome pós-PCR que compreende: seqüela neurológica pela injúria anóxica, disfunção miocárdica e resposta sistêmica de isquemia-reperusão⁽²⁾.

O dano cerebral constitui complicação maior. Sequelas neurológicas persistentes pós-PCR estão presentes na maioria dos pacientes. Um bom prognóstico neurológico é alcançado apenas em 30% daqueles ressuscitados⁽³⁾.

A hipotermia terapêutica (HT) induzida é conceituada como a redução controlada da temperatura central dos pacientes com objetivos terapêuticos pré-definidos.

O uso da HT tem o objetivo de reduzir as complicações neurológicas após a recuperação da PCR, especialmente quando há evidência de estado comatoso após a recuperação do *status* hemodinâmico⁽²⁾.

Os mecanismos protetores postulados para a hipotermia são: redução do consumo cerebral de oxigênio, supressão das reações químicas associadas com lesões de reperfusão, redução das reações de radicais livres que aumentam o dano cerebral, redução da liberação de cálcio intracelular, modulação da apoptose, modulação da resposta anti-inflamatória e proteção de membranas lipoproteicas⁽⁴⁾.

O primeiro ensaio clínico multicêntrico, randomizado, realizado na Europa, incluiu 275 pacientes com PCR em ritmo de taquicardia ventricular (TV) ou fibrilação ventricular (FV) e com causa cardíaca presumida para o evento. No grupo hipotermia, 55% dos pacientes tiveram melhora neurológica aos 6 meses, enquanto no grupo normotermia (grupo controle) 39% melhoraram. Além de estatisticamente significativa, apresentou significância clínica com o número necessário para tratar de seis (NNT = 6). Houve também redução na mortalidade em 6 meses com a terapêutica empregada (41 *versus* 55%). As complicações mais comuns foram pneumonia, sangramento e sepse, mas não houve diferença entre os grupos⁽⁵⁾.

Outro estudo, feito na Austrália, arrolou 77 pacientes que recuperaram a circulação espontânea após PCR em ritmo de FV. Houve melhora da sobrevivência no grupo HT quando comparado ao controle (49 *versus* 26%, respectivamente) e melhora neurológica na alta dos pacientes, com NNT de 4,5. Merece menção a análise do subgrupo com evidência de infarto com supra de ST

após a recuperação da PCR. Esses pacientes foram submetidos à angioplastia primária, com HT antes, durante e depois da angioplastia, com melhora do prognóstico neurológico e da sobrevida⁽⁶⁾.

Não há estudos randomizados que testaram a hipotermia na PCR com ritmos não chocáveis (assistolia e atividade elétrica sem pulso – AESP). Entretanto, seis estudos com grupo controle histórico mostraram benefício com o uso da hipotermia em sobreviventes comatosos de paradas cardiorrespiratórias extra-hospitalares em qualquer ritmo^(7,8). Deve-se ressaltar que a FV constituiu o ritmo inicial mais frequente nesses estudos, o que constitui limitação na inferência sobre os benefícios da HT nos ritmos não tratados com desfibrilação (choque). Acrescente-se a isso a publicação recente de um registro francês com mais de 1.100 pacientes em que não houve benefício da hipotermia nos ritmos assistolia e AESP⁽⁹⁾. No entanto, um estudo realizado no Hospital Municipal Doutor Moisés Deutsch, no período entre Abril de 2009 a Dezembro de 2010, que incluiu 21 pacientes com PCR intra-hospitalar, demonstrou melhor desfecho neurológico naqueles cujo ritmo predominante era AESP/assistolia *versus* FV/TV (67 *versus* 33%, respectivamente; $p < 0,05$). Esse estudo arrolou um total de 42 pacientes (21 PCR intra e 21 PCR extra-hospitalar). O ritmo FV/TV foi mais prevalente entre os pacientes com PCR extra-hospitalar (93 *versus* 55%), assim como melhor desfecho neurológico (85%), quando comparados aos pacientes com PCR intra-hospitalar (54%).

As contraindicações à HT são baseadas nos critérios de exclusão nos principais estudos, a saber: hipotermia na admissão, coma prévio à PCR, resposta aos comandos verbais após o retorno da circulação espontânea, hipotensão refratária, hipoxemia persistente, coagulopatias e pacientes grávidas (Tabela 1).

Tabela 1. Indicações e contraindicações da hipotermia terapêutica

Indicações	Contraindicações
Pacientes comatosos na avaliação após PCR	Estado comatoso decorrente de overdose de drogas, traumatismo craniano, AVC ou <i>status epilepticus</i>
PCR com ritmo de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular	Gravidez
Considerar na PCR em ritmo de assistolia ou AESP	Temperatura inicial $< 32^{\circ}\text{C}$ Presença de coagulopatia ou sangramento Instabilidade hemodinâmica refratária

PCR: parada cardiorrespiratória;
AVC: acidente vascular cerebral;
AESP: atividade elétrica sem pulso.

Na prática, divide-se o manejo da HT em três fases: indução, manutenção e reaquecimento. (Tabela 2).

Segue o protocolo realizado no Hospital Municipal Dr. Moisés Deutsch:

Tabela 2. Fases da hipotermia e principais ações

Indução	Manutenção	Reaquecimento
Certificar-se de que o paciente preenche os critérios de inclusão e não há critérios de exclusão	Manutenção de temperatura central em 32 a 34°C por 12 a 24 horas	Iniciar reaquecimento programado 24 horas após indução da hipotermia. A velocidade de reaquecimento deve ser de $0,5^{\circ}\text{C}/\text{hora}$
Preparação pré-hipotermia: intubação endotraqueal, ventilação mecânica, sedação/analgesia, monitorização	Vigilâncias sobre potenciais complicações: arritmias, infecções, coagulopatias, <i>status epilepticus</i> e hipertermia rebote	Atenção para a necessidade de líquidos durante o reaquecimento
Infundir 30 mL/kg de solução isotônica a 4°C por 30 minutos para induzir hipotermia	Atenção ao padrão hemodinâmico. Há tendência à bradicardia e diminuição do débito cardíaco	Manter sedação/analgesia até o paciente atingir 36°C
Aplicar gelo nas regiões de dobras cutâneas como: pescoço, região inguinal, axilas e membros inferiores	Exames laboratoriais para vigilância de distúrbios hidroeletrólíticos e injúria miocárdica	Vigilância cuidadosa das mudanças hemodinâmicas frequentes nessa fase
Considerar manta térmica, perneiras, colete e outros dispositivos	Monitorização dos níveis de glicose	Vigilância dos distúrbios eletrólíticos (especialmente o potássio)

1. PREPARO DO PACIENTE PARA HIPOTERMIA

- Realizar intubação orotraqueal; induzir sedação profunda (SAS 1) com midazolam ou propofol e fentanil, associada ao bloqueio neuromuscular; realizar passagem de cateter venoso central; garantir pressão arterial média (PAM) entre 70 e 80 mmHg , com o uso de cristaloides e/ou drogas vasoativas; coletar exames laboratoriais (gasometria arterial e venosa); coagulograma; hemograma e bioquímica; marcadores de necrose miocárdica; instalar linha arterial; sonda nasogástrica número 16 ou 18 ; instalar termômetro esofágico ou retal; proteger e aquecer as extremidades, utilizando enfaixamento e algodão ortopédico; realizar proteção ocular com acetato de retinol; sondagem vesical de demora.

2. INDUÇÃO DA HIPOTERMIA

- Confirmar sedação; infusão de cristaloides a 4°C , sendo que o volume a ser infundido é de aproximadamente 30 a 50 mL/kg ; avaliar necessidade de iniciar gavagem com solução fisiológica a 4°C , sendo que esta deve permanecer por 5 minutos na cavidade abdominal (estômago) e, posteriormente, ser drenada, repetindo o processo até atingir a temperatura alvo; realizar proteção das áreas corpóreas a serem resfriadas com lençol umedecido; colocar bolsas de gelo nas seguintes regiões: jugulares, axilares, femorais (nunca

colocar bolsas de gelo sobre o tórax); induzir hipotermia até a temperatura atingir 32° C (Figura 1).



Figura 1. Paciente realizando hipotermia terapêutica.

3. MANUTENÇÃO DO PACIENTE APÓS A INDUÇÃO DA HIPOTERMIA

- Manter temperatura alvo (32° C) nas primeiras 24 horas, considerando como início o momento em que o paciente atingiu a temperatura alvo; manter resfriamento com gelo, coletar exames laboratoriais a cada 6 horas; realizar manutenção da sedação, utilizando pancurônio em casos de calafrios.

4. REAQUECIMENTO

- Iniciar reaquecimento programado, 24 horas após atingir a temperatura alvo (32° C); realizar reaquecimento passivo (1,0° C a cada 8 horas, de 24 a 48 horas); infundir cristaloides por meio de gavagem intravenoso a 4° C em casos de elevação rápida da temperatura, manter sedação contínua e bloqueio neuromuscular (se necessário) até o paciente atingir 36° C; realizar coleta seriada de exames laboratoriais a cada 6 horas.

Portanto, a HT deve ser empregada após a recuperação de uma PCR, principalmente nos casos extra-hospitalares com ritmo em TV/FV. Nos pacientes vítimas de PCR em outros ritmos ou de PCR intra-hospitalar, não há a mesma riqueza de dados demonstrando a aplicação da HT e, por isso, rigorosamente não podemos afirmar com segurança o benefício dessa terapêutica nesses subgrupos. A despeito disso, existe um racional teórico e alguns pequenos trabalhos que nos permitem supor que a HT seja útil também em outros ritmos ou em vítimas de PCR intra-hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):63-81.
2. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S768-86.
3. Schneider A, Böttiger BW, Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth Analg*. 2009;108(3):971-9.
4. Feitosa-Filho GS, Sena JP, Guimarães HP, Lopes RD. Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspectos práticos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(1):65-71.
5. 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.
6. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557-63.
7. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Müllner M. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD004128.
8. Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE, Boettiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2010;81 Suppl 1:e1-25.
9. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation*. 2011;123(8):877-86.