

BENEFÍCIOS DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA PÓS-PARAGEM CARDÍACA FORA DO HOSPITAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Benefits of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review

Los beneficios de la hipotermia terapéutica después de un paro cardíaco exterior del hospital: una revisión sistemática

Bernardete Regalado^{*}; Catarina Baptista^{**}; Catarina Santos^{***}; Sónia Pereira^{****}; Fernanda Príncipe^{*****}

^{*} Especialista em Enfermagem Médico-cirúrgica

^{**} Especialista em Enfermagem Médico-cirúrgica

^{***} Especialista em Enfermagem Médico-cirúrgica; Pós-graduada em Enfermagem de Cuidados Intensivos

^{****} Especialista em Enfermagem Médico-cirúrgica; Pós-graduada em Enfermagem de Cuidados Intensivos.

^{*****} Especialista em Enfermagem Médico-cirúrgica; Professora adjunta da ESEnFCVPOA

Resumo

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da Hipotermia Terapêutica (HT) no *outcome* neurológico e sobrevivência dos doentes em coma, com Recuperação da Circulação Espontânea (RCE) após Paragem Cardíaca Fora do Hospital (PCFH). Foi realizada uma pesquisa da literatura existente, com recurso a diversas bases de dados eletrónicas durante o mês de janeiro de 2013. Foram definidos critérios de inclusão e exclusão e selecionados 7 estudos. Foi possível constatar, após a análise dos estudos selecionados, que a utilização da HT no tratamento pós Paragem Cardíaca (PC) traduz-se numa melhoria do *outcome* neurológico e aumento da sobrevivência. A HT deve ser considerada um tratamento altamente promissor na abordagem a doentes pós PC. A sua utilização apresenta benefícios para o doente, com ganhos em saúde a vários níveis, bem como para a própria instituição, evitando despesas decorrentes das sequelas neurológicas pós PC. A utilização da HT é uma opção viável no tratamento pós PC, recomendada pela *Internacional Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR), pois os dados existentes sugerem que a sua aplicação melhora o *outcome* neurológico e aumenta de forma significativa a sobrevida. No entanto, em Portugal a sua utilização ainda é escassa, tanto pelos custos envolventes como pela falta de formação na área.

Palavras-chave: Hipotermia terapêutica; *outcome* neurológico; paragem cardíaca; sobrevivência.

Abstract

The aim of this study is to evaluate the impact of Therapeutic Hypothermia (TH) on survival and neurological outcome of patients in coma with Recovery of Spontaneous Circulation (ROSC) after Cardiac Arrest Outside the Hospital (CAOH). We conducted a survey on existing literature, using several electronic databases during the month of January 2013. Inclusion and exclusion criteria were defined and 7 studies were selected. We can conclude, after the analysis of the selected studies that the use of TH in the treatment of post Cardiac Arrest (CA) results in an improvement of the neurological outcome and increases survival. The TH should be considered as a highly promising treatment in the approach to patients suffering from post CA. Its use has benefits for patients with health gains at various levels, as well as to the institution itself, avoiding the costs associated with neurological sequelae post CA. The use of TH is a viable option on the treatment of post CA, recommended by the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), because the existing data suggests that its application improves neurological outcome and significantly increases survival. However, its use in Portugal is still rare, not only for its costs but also for the lack of training in the area.

Keywords: Therapeutic hypothermia; neurological outcome; cardiac arrest; survival.

Resumen

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la Hipotermia Terapéutica (HT) en outcome neurológico y la supervivencia de los pacientes en estado de coma con Recuperación de la Circulación Espontánea (RCE) después de un Paro Cardíaco Fuera del Hospital (PCFH). Llevamos a cabo una búsqueda de la literatura existente, utilizando varias bases de datos electrónicas durante el mes de enero de 2013. Se definieron los criterios de inclusión y exclusión, y han sido seleccionados 7 estudios. Se estableció, después del análisis de los estudios seleccionados, que el uso de HT en el tratamiento posterior de Paro Cardíaco (PC) se traduce en una mejora en el outcome neurológico y una mayor supervivencia. La HT debe ser considerada como un método de tratamiento muy prometedor para pacientes que han tenido PC. Su uso tiene beneficios para los pacientes con beneficios para la salud en los distintos niveles, así como la institución misma, evitando los costes asociados a las secuelas neurológicas después de PC. El uso de la HT es una opción viable para el tratamiento después de un PC, recomendada por el Internacional Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), ya que los datos existentes indican que su aplicación permite mejorar el outcome neurológico y aumenta significativamente la supervivencia. Sin embargo, su uso en Portugal es aún escasa, ya que tanto los costos en torno a la falta de formación en el área.

Palabras clave: Hipotermia terapéutica, outcome neurológico, paro cardíaco, supervivencia.

INTRODUÇÃO

Estima-se que na Europa, a incidência de PC ronde os 375 000 casos por ano (HACA, 2002). Entre 7 e 10% dos doentes que são inicialmente ressuscitados após PCFH, de causa cardíaca, sobrevivem e recebem alta hospitalar com bom resultado neurológico (Fredriksson, Herlitz, Nichol, 2003). A recuperação de uma PC sem danos neurológicos residuais é rara (HACA, 2002). O fraco prognóstico destes doentes, em quem a RCE foi conseguida inicialmente, é atribuído à síndrome pós-paragem, onde há a combinação da lesão cerebral, da disfunção circulatória, isquémia sistémica e resposta de reperfusão (Nolan *et al.*, 2010).

Para Bernard *et al.* (2002), a HT representa atualmente a opção mais eficaz de tratamento para reduzir danos neurológicos e a mortalidade em doentes comatosos que tiveram RCE após PC. A HT já é conhecida desde os anos 40, tendo sido demonstrada a sua eficácia em estudos animais em meados dos anos 80 (Abreu *et al.*, 2011). Contudo, só recentemente foi validada como terapêutica eficaz no contexto de PC. O seu efeito cardioprotetor e a redução da mortalidade e das sequelas neurológicas após PC foram claramente demonstrados em 2 ensaios clínicos randomizados e controlados, realizados pelo *Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group* (2002) e por Bernard *et al.* (2002). Estes

ensaios levaram à inclusão pela ILCOR da HT nos cuidados pós PC desde 2003 (Nolan *et al.*, 2003). Embora esteja recomendado o uso da HT em doentes pós PCFH com RCE, a sua aplicação tem sido inferior à esperada em vários países desenvolvidos, incluindo Portugal (Abreu *et al.*, 2011).

Enquadramento teórico

A HT moderada é definida por Abreu *et al.* (2011) como a diminuição da temperatura corporal central até aos 33°C +/- 0,5°C, com o objetivo de prevenir e/ou reverter os processos responsáveis pela lesão neurológica de reperfusão. Quando a HT é induzida ocorrem mudanças fisiológicas, tais como a diminuição do consumo de oxigénio em 6% a cada redução de 1°C acima de 28°C, diminuição da produção de radicais livres de oxigénio, diminuição da libertação de aminoácidos excitatórios, alterações do cálcio intracelular, que conduzem ao dano mitocondrial e apoptose (Nolan *et al.*, 2010).

A aplicação, na prática, da HT divide-se em 3 fases: indução, manutenção e reaquecimento (Diagrama 1). Existem diversos métodos, internos e externos, para se atingir a temperatura alvo na fase de indução (Nolan *et al.*, 2010). Um dos métodos mais frequentemente utilizados é a perfusão de soros arrefecidos (geralmente SF a 4°C a 30ml/Kg) que diminui em cerca de 1,5°C a

temperatura central. Outros métodos possíveis para induzir e manter a HT são sacos com gelo, toalhas húmidas, arrefecidas, almofadas ou cobertores de arrefecimento, almofadas de gel com água circulante, permutadores de calor intravascular e circulação extracorporal (Nolan et al., 2010).

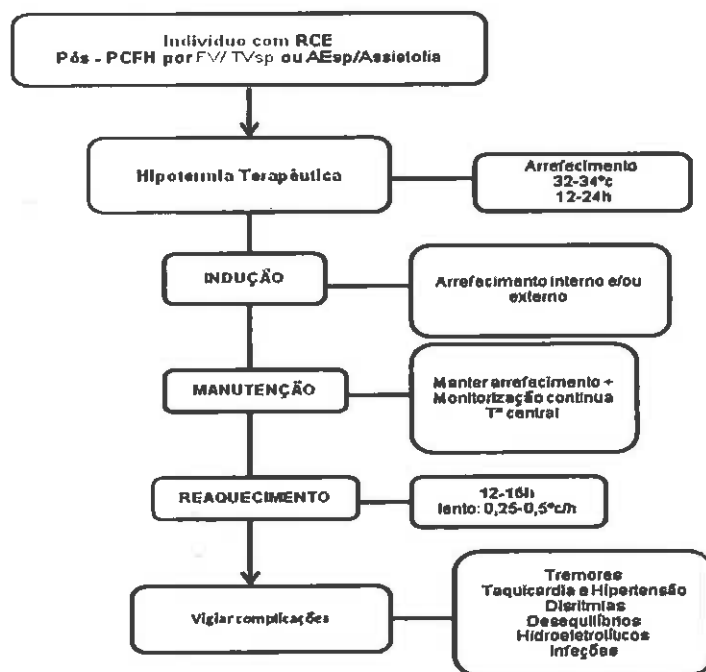
A ILCOR recomenda, na sua publicação de 2002 que doentes adultos, inconscientes, com RCE após PCFH, deverão ser arrefecidos a temperaturas entre os 32°C e 34°C, durante 12 a 24 horas, quando o ritmo inicial é a Fibrilhação Ventricular (FV), sendo que poderá ser benéfico em outros ritmos ou em PC intra-hospitalar (Nolan et al., 2003). Martin-Hernández et al. (2009) referem ainda que a temperatura deve diminuir cerca de 1 a 1,3°C/hora.

Não existem diretrizes estabelecidas para monitorizar a temperatura. Contudo é recomendado avaliar a temperatura central, de forma contínua, através de sensores nasofaríngeos, esofágicos, retais, vesicais ou intravasculares (Ortega, 2010).

O reaquecimento deve ser efetuado lentamente com aumento de 0.25°C por cada hora até o doente atingir a normotermia. Normalmente são necessárias 12-16 horas para o reaquecimento. Após atingida a normotermia, o objetivo é manter a temperatura a 37°C e evitar a hipertermia (Scirica, 2013).

A HT está associada a um significativo número de alterações fisiológicas e potenciais complicações tais como: tremores; taquicardia e hipertensão; bradidisritmias; hiperglicemia; hipocaliémia e infeções (Scirica, 2013).

DIAGRAMA 1 – Fases da HT



Metodologia

Como referem Cruz e Nunes (2012), uma revisão sistemática da literatura consiste na análise geral de estudos primários, onde se definem objetivos, materiais e métodos, com o intuito de apresentar formas de atuação claras e reproduzíveis.

Com o intuito de explorar a temática da HT, elaborámos a seguinte questão de investigação:

“Quais os benefícios da HT, em comparação com os cuidados convencionais, nos doentes com retorno da circulação espontânea pós-paragem cardíaca fora do hospital?” Na estruturação desta questão recorreremos à estratégia PI[C]O: *Participants, Intervention, Comparations e Outcomes* (Cluett, 2006, p.38).

No sentido de orientar a resposta à questão supracitada, definimos como objetivo específico:

avaliar o impacto da HT no *outcome* neurológico e sobrevivência dos doentes em coma, com RCE após PCFH.

Foi realizada uma pesquisa da literatura existente, com recurso a diversas bases de dados eletrônicas: *PubMed*, *Europe PubMed Central*, *SciELO*, *EBSCO*, *LILACS* e Biblioteca Virtual em Saúde. A pesquisa decorreu durante o mês de janeiro de 2013, com recurso às palavras-chave: *hipotermia terapêutica; therapeutic hypothermia; mild therapeutic hypothermia AND neurologic outcome AND cardiac arrest*. Estas foram utilizadas para pesquisa em qualquer parte do texto. Limitou-se a pesquisa a estudos escritos em Português (de Portugal ou do Brasil), Inglês ou Espanhol, publicados nos últimos 5 anos.

Foram definidos como critérios de inclusão estudos sobre HT moderada, em adultos, com PCFH, em estado de coma mesmo após RCE, com ritmo inicial desfibrilhável, nomeadamente de Taquicardia Ventricular sem pulso (TVsp) e/ou FV, bem como não desfibrilhável – atividade elétrica sem pulso (AEsp) e/ou assistolia – posteriores a 2008, com recurso a metodologia experimental. Seguiu-se um processo sistemático, desde a seleção dos recursos de pesquisa até à avaliação crítica dos estudos selecionados. Foram encontrados um total de 4207 estudos, dos quais foram selecionados 41 para uma avaliação mais profunda. Deste grupo foram posteriormente excluídos os artigos de revisão sistemática da literatura, artigos de metodologia não experimental, artigos repetidos nas diferentes bases de dados, artigos com data anterior a 2008 e todos aqueles que não se encontravam

diretamente relacionados com a temática, tendo sido selecionados um total de 4 estudos para análise e discussão.

Para além destas bases de dados, e no sentido de encontrar mais estudos elegíveis para análise, efetuou-se uma pesquisa complementar via motor de busca Google Académico e consulta no Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal, tendo sido encontrados e selecionados estudos (E) adicionais para esta revisão. No final da pesquisa (Quadro 1), obtivemos um total de 7 estudos (Quadro 2), que constituíram a base para a elaboração da discussão dos resultados e respetivas conclusões deste artigo.

Apresentação e análise de dados

Como já referido, foram selecionados um total de 7 estudos, sendo que da sua análise foi possível constatar que todos os artigos utilizaram uma abordagem quantitativa, com recurso a estudos retrospectivos, prospetivos e comparativos (Quadro 3).

Para avaliação do *outcome* neurológico foi utilizada a *Pittsburgh Cerebral Performance Categories Scale* (CPC). *Outcome* favorável inclui doentes com CPC 1 – consciente e alerta, com função normal ou apenas ligeira incapacidade e - CPC 2 – consciente e alerta, com incapacidade moderada. É considerado *outcome* desfavorável doentes com CPC 3 – consciente com incapacidade severa – CPC 4 – em coma ou estado vegetativo persistente e – CPC 5 – com morte cerebral ou por outras causas (Ferreira *et al.*, 2009; Petrovié *et al.*, 2011).

QUADRO 1 – Resultados da pesquisa por base de dados utilizada

Base de dados	Nº de estudos encontrados	Nº de estudos selecionados	Nº estudos analisados
<i>PubMed</i>	2416	7	2
<i>Europe Pubmed Central</i>	1035	5	2
<i>SciELO</i>	24	3	0
<i>EBSCO</i>	296	14	0
Google Académico	16900	19	3
Repositório Científico de Acesso	69	6	0

Aberto de Portugal			
LILACS	25	6	0
Biblioteca Virtual em Saúde	411	6	0

QUADRO 2 – Estudos analisados

E1	Kagawa, E. [et al.] – <i>Who benefits most from mild therapeutic hypothermia in coronary intervention era? A retrospective and propensity-matched study.</i> <i>Critical Care</i> , (2010) 1-12.
E2	Gaieski, D. [et al.] – <i>Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest.</i> <i>Resuscitation</i> , 80 (2009) 418-424.
E3	Don, C. [et al.] – <i>Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective before-and-after comparison in a single hospital.</i> <i>Crit Care Med</i> , 37(12) (2009) 3062-3069.
E4	Ferreira, I. [et al.] – <i>Therapeutic mild hypothermia improves outcome after out-of-hospital cardiac arrest.</i> <i>Netherlands Heart Journal</i> , 17(10) (2009) 378-384.
E5	Petrović, M. [et al.] – <i>Therapeutic hypothermia and neurological outcome after cardiac arrest.</i> <i>Vojnosanit Pregl</i> , 68(6) (2011) 495-499.
E6	Walters, E. [et al.] – <i>Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest.</i> <i>Shock</i> , 35(4) (2011) 360-366.
E7	MacLean, A. [et al.] – <i>Therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest: An analysis comparing cooled and not cooled groups at a Canadian Center.</i> <i>J Emerg Trauma Shock</i> , 5(4) (2012) 328-332.

QUADRO 3 – Dados dos Estudos Analisados

	Objetivos	Tipo de Estudo	Amostra	Intervenções	Resultados	
					Sobrevivência	Outcome Neurológico
E1	Investigar o impacto do intervalo de tempo entre o colapso e o RCE, em doentes em PC. Identificar o tipo de doentes que beneficiarão da HT.	Retrospectivo (setembro 2003 a janeiro de 2010)	n=400 Grupo normotérmico: n= 290/400 (72%) Grupo HT: n= 110/400 (28%)	A HT moderada foi induzida utilizando colchões de arrefecimento e administração de SF a 4°C. Antes de janeiro de 2008, a temperatura alvo, (32°C-34°C), foi mantida 48h, seguida de reaquecimento de 0,5°C/12h. Após janeiro de 2008, a temperatura foi mantida por 24h, mantendo o mesmo reaquecimento. Antes de 2006, nos doentes com suspeita de Síndrome Coronária Aguda, Angiografia Coronária de Urgência, Intervenção Coronária Percutânea, ou ambas, eram realizadas. Após 2006, passaram a ser realizadas por rotina em todos os doentes tratados com HT.	Aos 30 dias: Grupo normotérmico: n= 47/290 (16%) Grupo HT: n= 53/110 (48%) p<0,001	Grupo normotérmico: CPC1 n=39/290 (13%) CPC2 n=1/290 (1%) CPC3 n=1/290 (1%) CPC4 n=8/290 (3%) CPC5 n=241/290 (82%) Grupo HT: CPC1 n=42/110 (38%) CPC2 n=1/110 (1%) CPC3 n=0/110 (0%) CPC4 n=8/110 (7%) CPC5 n=59/110 (54%) p< 0,001
E2	Examinar a viabilidade de estabelecer um algoritmo integrado de ressuscitação pós PC, combinando HT e otimização hemodinâmica, nas primeiras 6 horas, desde a entrada no Serviço de Urgência (SU).	Prospetivo (maio 2005 a janeiro 2008)	n=36 Grupo normotérmico: n=18/36 (50%) Grupo HT: n=18/36 (50%)	A indução inicial da HT foi realizada com bólus de 2L de SF a 4°C, via cateter periférico. Foi mantida utilizando mecanismos de arrefecimento de superfície, como mantas e almofadas de arrefecimento, mantidos por 24h. Sacos de gelo, colocados nas axilas e virilhas, foram usados se existiu dificuldade em atingir a temperatura alvo de 33°C (32°C-34°C). O reaquecimento ativo foi conseguido aumentando a temperatura 0,5°C/2h, com o objectivo de reaquecimento num mínimo de 8h. O protocolo de atuação pós PC incluiu a realização de otimização hemodinâmica.	Grupo normotérmico: n= 4/18 (22%) Grupo HT: n=9/18 (50%) p=0,16	Grupo normotérmico: CPC 1 e 2 n=4/18 (22%) CPC 3 n=0/18 (0%) CPC 4 n=0/18 (0%) CPC 5 n=14/18 (78%) Grupo HT: CPC 1 e 2 n=8/18 (44%) CPC 3 n=0/18 (0%) CPC 4 n=1/18 (6%) CPC 5 n=9/18 (50%)

E3	<p>Avaliar se a implementação de um protocolo de HT à chegada ao hospital beneficia a sobrevida e <i>outcome</i> neurológico em doentes, inicialmente encontrados em FV, AEsp, ou assistolia, ressuscitados com sucesso após PCFH.</p>	<p>Retrospectivo (1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004)</p>	<p>n=491 Grupo normotérmico: n=287/491 (58%) [FV/TVsp n=93/287 (32%); assistolia/AEsp n=191/287 (66%)] Grupo HT: n=204/491 (42%) [FV/TVsp n=82/204 (39%); assistolia/AEsp n=122/204 (60%)]</p>	<p>A HT foi iniciada o mais rapidamente possível após chegada ao hospital. O arrefecimento foi realizado com gelo, mantas e almofadas de arrefecimento ou a combinação destes meios. A temperatura alvo entre 32°C e 34°C foi mantida por 24h. As medidas de arrefecimento foram suspensas se a temperatura baixasse dos 32°C, se o doente deixasse o serviço para realização de procedimentos ou recuperasse consciência. Após 24h de arrefecimento, o doente foi reaquerido passivamente. Temperatura avaliada por sonda esofágica.</p>	<p>Grupo normotérmico: n=73/287 (25%) [FV/TVsp n=36/93 (38,7%), p=0,04; Assistolia/AEsp n=37/191 (19,4%), p=0,65] Grupo HT: n=70/204 (34%) [FV/TVsp n=44/81 (54,3%), p=0,04; Assistolia/AEsp n=26/122 (21,3%), p=0,65]</p>	<p>Grupo normotérmico: CPC 1 e 2 n=31/287 (11%) [FV/TVsp n=14/93 (15%), p<0,01; Assistolia/AEsp n=17/191 (8,9%), p=0,44] Grupo HT: CPC 1 e 2 n=42/204 (21%) [FV/TVsp n=28/81 (34,6%), p<0,01; Assistolia/AEsp n=14/122 (11,5%), p=0,44]</p>
E4	<p>Verificar se a indução da HT melhora o <i>outcome</i> neurológico e/ou a sobrevivência após PCFH comparado com os cuidados convencionais pós ressuscitação numa unidade de cuidados críticos. Averiguar qual o método de arrefecimento que parece ser mais eficaz na indução da HT após PCFH.</p>	<p>Retrospectivo (janeiro 2005 a dezembro 2006)</p>	<p>n=75 Grupo normotérmico: n= 26/75 (35%) Grupo HT: n=49/75 (65%) Arrefecimento externo: n=25/49 (51%) Arrefecimento EV: n=24/49(49%)</p>	<p>Foi atingida a temperatura alvo da HT (33°C), a uma taxa não superior a 2°C/h e mantida durante 24h, utilizando métodos de arrefecimento externo ou endovascular (EV). Fez-se reaquerimento a uma taxa não superior a 0,5°C/h. Avaliação da temperatura realizada através de cateter Swan-Ganz.</p>	<p>Grupo normotérmico: n= 11/26 (42,3%) Grupo HT: n= 33/49 (67,3%) p<0,04 Arrefecimento externo: n=16/25 (64%) Arrefecimento EV: n=17/24 (70,8%) p=0,61</p>	<p>Grupo normotérmico: CPC 1 e 2 n=5/26 (19,2%) Grupo HT: CPC 1 e 2 n=15/49 (31%), p<0,008 Arrefecimento externo: n=10/25 (40%) Arrefecimento EV: n=15/24 (62,5%) p=0,12</p>

A

E5	Avaliar o impacto da HT moderada no <i>outcome</i> neurológico e sobrevivência de doentes em coma, após PC com RCE.	Prospetivo (fevereiro de 2005 a maio de 2009)	n= 82 Grupo normotérmico: n=37/82 (45%) Grupo HT: n=45/82 (55%)	Temperatura alvo de 33,3°C. Método de arrefecimento EV (SF ou Solução de Ringer a 4°C, infundido através de cateter Swan-Ganz, 30ml/Kg, a 100 ml/min) em combinação com o arrefecimento externo, com sacos de gelo nas virilhas, peito, axilas, pescoço e cabeça ou apenas externo (almofadas de arrefecimento) durante 24h. Reaquecimento passivo. Monitorização da temperatura através do cateter Swan-Ganz.	Grupo normotérmico: n=7/37 (18,9%) Grupo HT: n= 23/45 (51,1%) p=0,003	Grupo normotérmico: CPC 1 n=7/37 (18,9%) CPC 2 n=0/37 (0%) CPC 3 n=0/37 (0%) CPC 4 n=0/37 (0%) CPC 5 n=30/37 (81,1%) Grupo HT: CPC 1 n=21/45 (46,7%) CPC 2 n=3/45 (6,7%) CPC 3 n=0/45 (0%) CPC 4 n=1/45 (2,2%) CPC 5 n=20/45 (44,4%) p=0,006
E6	Examinar a viabilidade da implementação de uma <i>bundle</i> que inclua HT e otimização hemodinâmica precoce, para doentes em coma com RCE, após PCFH.	Retrospectivo (fase pré- <i>bundle</i> : agosto de 2007 a agosto 2008) Prospetivo (fase <i>bundle</i> : agosto 2008 a julho 2009)	n=55 Grupo normotérmico: n=26/55 (47%) Grupo HT: n=29/55 (53%)	As medidas de arrefecimento foram iniciadas com infusão de 2L (4°C) de SF, juntamente com um sistema de arrefecimento de superfície. Monitorização contínua da temperatura retal. Medidas de arrefecimento adicionais para atingir os objetivos terapêuticos de 32º a 34ºC, dentro de 4h, incluíram lavagem orogástrica e irrigação vesical com SF a 4ºC. A HT foi mantida por 24h. O reaquecimento controlado foi iniciado depois das 24h, para atingir temperaturas entre 36ºC a 38ºC, dentro de 8/12h. O sistema de arrefecimento de superfície foi aplicado num total de 48h e incluiu a indução, a manutenção e a fase de reaquecimento da HT.	Grupo normotérmico: n=8/26 (31%) Grupo HT: n=13/29 (45%) p=0,29	Grupo normotérmico: CPC1 e 2 n=3/26 (12%) CPC3 n=2/26 (7%) CPC4 n=3/26 (12%) CPC5 n=18/26 (69%) Grupo HT: CPC1 e 2 n=9/29 (31%) CPC3 n=2/29 (7%) CPC4 n=2/29 (7%) CPC5 n=16/29 (55%) p=0,08

E7	Comparar taxas de recuperação cerebral e de mortalidade, entre doentes da Unidade de Cuidados Coronários deste hospital, que realizaram HT, com um grupo de controlo histórico.	Retrospectivo (janeiro de 2001 a janeiro de 2008)	n= 49 Grupo normotérmico: n=29/49 (59%) Grupo HT: n=20/49 (41%)	A <i>bundle</i> incluiu a realização de otimização hemodinâmica. A HT foi iniciada, ou no SU ou na Unidade de Cuidados Coronários, seguindo um protocolo. Podiam utilizar gelo, e/ou manta de arrefecimento e/ou SF a 4ºC, para atingir uma temperatura alvo entre 32ºC e 34ºC.	Grupo normotérmico: n=11/29 (38%) Grupo HT: n=11/20 (55%) p=0,26	Grupo normotérmico: CPC1 e 2 n=7/29 (24%) Grupo HT: CPC1 e 2 n=11/20 (55%) p=0,03
----	---	---	---	--	--	---

Resultados e discussão

Na nossa revisão sistemática, o protocolo da HT foi instituído com sucesso nos doentes vítimas de PC, coincidindo com dados relatados na Austrália e na Europa, nos dois estudos randomizados e de referência nesta área, publicados por Bernard *et al.*, (2002) e pelo HACA (2002) respetivamente. Estes estudos, que foram incluídos nas *guidelines* do Conselho Europeu de Ressuscitação, para a ressuscitação, demonstram um aumento da sobrevivência e melhoria do *outcome* neurológico, em doentes com PCFH. Em Portugal existem poucos estudos sobre HT, sugerindo uma fraca implementação desta terapêutica.

O processo de arrefecimento utilizado nos estudos apresentados e analisados durou 24 horas, tal como referenciado nas recomendações da ILCOR (Nolan *et al.*, 2010), exceto no estudo de MacLean *et al.* (2012), que não faz referência à duração, e no estudo de Kagawa *et al.* (2010), em que os doentes foram arrefecidos durante 48 horas, no período anterior a janeiro de 2008. Não existem dados baseados em estudos de séries maiores, que revelem o período ótimo de manutenção da HT – 12, 24 ou 48 horas – mas já é claro que o efeito da HT é mais benéfico se a temperatura alvo, entre os 32°C e o 34°C, for atingida o mais rapidamente possível (Petrovié *et al.*, 2011).

Observou-se que em todos os estudos foi utilizada a HT moderada, no intervalo de 32°C a 34°C. Não existe referência nas recomendações da ILCOR sobre um protocolo ou um método exato para atingir a temperatura alvo (Nolan *et al.*, 2010). O estudo de Don *et al.* (2009) foi o único que utilizou somente métodos de arrefecimento externos, nomeadamente através do uso de gelo, mantas e almofadas de arrefecimento. De acordo com Nolan *et al.* (2003), esta técnica é conhecida por ser mais lenta a reduzir a temperatura central em relação ao arrefecimento interno. Os restantes empregaram meios EV (SF ou Lactato de Ringer a 4°C) e externos (os já referidos no estudo anterior). Walters *et al.* (2011) utilizaram medidas de arrefecimento interno através de lavagem vesical e orogástrica com SF a 4°C. Como se pode observar no estudo de Ferreira *et al.* (2009), o arrefecimento EV permite atingir a temperatura alvo mais rapidamente do que o

arrefecimento externo, e o tempo para alcançar a normotermia é também mais curto no reaquecimento EV, comparado com o reaquecimento passivo. Apesar destes resultados, é necessário esperar por resultados de estudos com séries maiores para provar qual a forma de arrefecimento ideal, de modo a que seja possível a criação de um protocolo.

Para monitorização da temperatura foram utilizados diferentes sensores, nomeadamente sonda esofágica (Don *et al.*, 2009), cateter de Swan-Ganz (Ferreira *et al.*, 2009; Petrovié, *et al.*, 2011) e sonda retal (Walters *et al.*, 2011). Os restantes estudos não fazem referência ao método utilizado.

Quanto ao reaquecimento, Don *et al.* (2009) e Petrovié, *et al.* (2011) utilizaram um método passivo. MacLean *et al.* (2012) não referem o método utilizado. Os restantes realizaram o reaquecimento num período entre 8-12 horas. Segundo a literatura, o reaquecimento deve ser lento, para que o processo destrutivo das células não seja reiniciado (Polderman, 2009).

No estudo do HACA (2002), constituído por 273 doentes randomizados, 75 de 136 doentes (55%), do grupo da HT tiveram alta com *outcome* neurológico favorável, comparado com 54 dos 137 doentes (39%) do grupo da normotermia ou grupo de controlo, $p=0,009$. A diferença é estatisticamente significativa. Durante um período de 6 meses, a taxa de mortalidade foi de 41% no grupo hipotérmico, comparado com 55% no grupo normotérmico, $p=0,02$. No estudo de Bernard *et al.* (2002), também foi obtida uma melhoria no *outcome* neurológico no grupo da HT, onde 21 de 43 doentes (49%) tiveram uma boa recuperação comparado com o grupo de controlo, onde 9 de 34 doentes (26%) tiveram uma boa recuperação, $p=0,046$.

Nos estudos analisados, Kagawa *et al.* (2010) demonstraram uma melhoria no *outcome* neurológico favorável no grupo submetido à HT em comparação com o grupo normotérmico (39% vs 14%, $p < 0,001$) e um aumento da sobrevida (48% vs 16%, $p < 0,001$). Também Petrovié *et al.* (2011) obtiveram resultados semelhantes em termos de *outcome* neurológico favorável (46,7% vs 18,9%, $p=0,006$) e sobrevivência (51,1% vs 18,9%, $p=0,003$). Decorrente dos resultados obtidos por Ferreira *et al.* (2009), observa-se que a HT

melhora o *outcome* neurológico e a sobrevivência em doentes comatosos, pós PCFH, quando comparado com os cuidados pós-reanimação convencionais: (31% vs 19,2%, $p < 0,008$) e (67,3% vs 42,3%, $p < 0,04$), respetivamente. No estudo de MacLean *et al.* (2012), evidencia-se que a HT melhora o *outcome* neurológico em sobreviventes de PC (55% vs 24%, $p=0,03$). No entanto, apesar da sobrevivência ser maior em doentes submetidos a HT, esta não foi estatisticamente significativa (55% vs 38%, $p=0,26$). Walters *et al.* (2011) obtiveram bons resultados no *outcome* neurológico favorável no grupo da HT comparando com o grupo normotérmico (31% vs 12%, $p=0,08$). Contudo, relativamente à sobrevivência os resultados não são estatisticamente significativos (45% vs 31%, $p=0,29$). Quanto ao estudo de Galeski *et al.* (2009), no que se refere à sobrevivência, verificou-se vantagem na utilização da HT, apesar de apresentar significância estatística reduzida (50% vs 22%, $p=0,16$). No que diz respeito aos resultados de *outcome* neurológico favorável, obteve-se 44% vs 22%, não referindo nível de significância.

A HT mostrou ter benefícios clínicos na PC por FV/TVsp nos dois estudos randomizados inicialmente nomeados e tem sido recomendada desde 2003 nestes doentes. Em recentes estudos experimentais, a HT em doentes com FV/TVsp tem também sido associada a um melhor prognóstico. Tal como comprovou o estudo de Oddo *et al.* (2006), os melhores resultados do arrefecimento são atingidos quando o ritmo inicial é a FV. O estudo incluiu 109 doentes comatosos após PC com ritmo inicial de FV. Um *outcome* neurológico favorável foi obtido em 56% dos doentes que foram arrefecidos, comparando com 26% dos doentes normotérmicos. A diferença é significativa ($p=0,004$). A diferença não foi significativa quando o ritmo inicial foi AEsp ou assistolia (Oddo *et al.*, 2006).

Relativamente a ritmos desfibrilháveis ou não desfibrilháveis, apenas no estudo de Don *et al.* (2009) comparam resultados em doentes normotérmicos e submetidos a HT, consoante o ritmo inicial de paragem. Neste estudo, no grupo da HT, 44/81 (54%) doentes com ritmos desfibrilháveis sobreviveram, em comparação com 36/93 (39%) no grupo normotérmico,

$p=0,04$. No que diz respeito aos ritmos não desfibrilháveis, no grupo da HT, 26/112 (21%) sobreviveram, sendo que no grupo normotérmico sobreviveram 37/191 (19%), $p=0,65$. Em relação ao *outcome* neurológico, no grupo da HT, 28/81 (35%) dos doentes com ritmo inicial desfibrilhável tiveram um *outcome* neurológico favorável, enquanto no grupo normotérmico neste tipo de ritmo 14/93 (15%), $p < 0,01$, tiveram o mesmo tipo de resultado. Em relação aos ritmos não desfibrilháveis, no grupo HT, 14/122 (12%) tiveram *outcome* neurológico favorável, enquanto no grupo normotérmico 17/191 (9%) apresentaram o mesmo tipo de resultado, $p=0,44$. A implementação de um protocolo de HT melhorou a sobrevida e os resultados neurológicos em doentes com FV/TVsp fora do hospital, mas não teve nenhum benefício em doentes cujo ritmo inicial era assistolia ou AEsp. Este facto poderá estar relacionado com o aumento do tempo da restauração da circulação de uma PC em AEsp/assistolia quando comparado a uma rápida ressuscitação nos doentes em FV/TVsp. Antes da RCE há perfusão e oxigenação cerebral limitada e depois de um certo ponto, a aplicação de HT pode já não ser benéfica. A falta de eficácia da HT nos ritmos não desfibrilháveis, devido a um atraso na RCE, é suportada pelo trabalho de Oddo, *et al.* (2006). Embora os dados obtidos mostrem que a HT não melhora a sobrevivência ou o *outcome* neurológico em doentes com ritmos não desfibrilháveis, mais estudos prospetivos, controlados, são necessários para resolver esta questão definitivamente.

A maioria dos estudos analisados não refere se houve ocorrência de complicações decorrentes da utilização da HT. Apenas Petrovié *et al.* (2011) referem não ter existido qualquer complicação associada a este processo.

Deste modo, a HT deve ser considerada um tratamento altamente promissor na abordagem a doentes pós PC. Estes estudos sugerem que a HT apresenta benefícios para o doente, com ganhos em saúde a vários níveis, bem como para a própria instituição, evitando despesas decorrentes das sequelas neurológicas.

Conclusão

Nos estudos analisados, a HT moderada aumentou a sobrevida e melhorou o *outcome* neurológico de forma geral, nos doentes comatosos, pós PCFH, com RCE. No entanto, os doentes com ritmos não desfibrilháveis nos grupos sujeitos à HT tiveram resultados semelhantes aos doentes sujeitos aos cuidados convencionais. Mais estudos são necessários para melhor definir o protocolo ideal de hipotermia e o seu papel em doentes cujo ritmo inicial não é a FV/TVsp. Em Portugal existem poucos estudos sobre esta temática, o que poderá sugerir uma aplicação reduzida deste tratamento.

Apesar destes resultados serem interessantes é importante salientar várias limitações decorrentes desta análise, como o facto de alguns estudos serem retrospectivos e não randomizados. Também o número limitado de doentes e de tempo de seguimento, a presença de diversos tipos de ritmos de PC que têm intrinsecamente resultados diferentes quanto à sobrevivência e *outcome* neurológico, tornam estes achados apenas descritivos. Os resultados enfatizam a necessidade de novas investigações clínicas testando novos e diferentes esquemas de hipotermia nestes doentes, com o objetivo de reforçar a sua potencial eficácia, tanto na sobrevivência como no *outcome* neurológico.

Referências bibliográficas

Abreu A. et al. (2011). Papel neuroprotector da hipotermia terapêutica pós paragem cardio-respiratória. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 4 (23), 455-461. retirado de <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n4/a10v23n4.pdf>

bernard, S, et al. (2002) – Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England Journal of Medicine*, 376 (8) 557-563. retirado de <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa003289>

Cluett, E. R. (2006). Principles and practice of research in midwifery: Evidence-based practice Retirado de [URL:http://www.elsevierhealth.com.au/media/](http://www.elsevierhealth.com.au/media/)

[us/samplechapters/9780443101946/9780443101946.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128345/pdf/nihms301369.pdf)

Cruz, A., Nunes, H. (2012). Prevalência e factores de risco de dores nas costas em adolescentes: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Referência*. Série 3 (6), p131-146.

Don, W. et al. (2009). Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit Care Med*, 37 (12), 3062-3069. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128345/pdf/nihms301369.pdf>

Ferreira, I.A. et al. (2009). Therapeutic mild hypothermia improves outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Netherlands Heart Journal*, 17 (10), 378-384. retirado de <http://europepmc.org/articles/PMC2773029?pdf=render>

Fredriksson, M.; Herlitz, J.; Nichol, G. (2003). Variation in *outcome* in studies of out-of-hospital cardiac arrest: a review of studies conforming to the Utstein guidelines. *The American Journal of Emergency Medicine*, 21 (4) 276-281. retirado de <http://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757%2803%2900082-2/abstract>

Gaieski, D. F. et al. (2009). Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 80, 418-424. retirado de <http://emcrit.org/wp-content/hypoarts/EGDT%20after%20arrest.pdf>

HACA. Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group (2002). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England Journal Medicine*, 346 (8), 549-556. retirado de [WWW:<URL:http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa012689](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa012689)

Kagawa, E. et al. (2010). Who benefits most from mild therapeutic hypothermia in coronary intervention era? A retrospective and

propensity-matched study. *Critical Care*, Vol.14 (4), 1-12. retirado de <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc9225.pdf>

Maclean, A. et al. (2012). Therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest: An analysis comparing cooled and not cooled groups at a Canadian Center. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 5 (4), 328-332. retirado de <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=add986b0-8ed2-43b0-bf44-30364821952f%40sessionmgr113&vid=2&hid=123>

Martin-Hernández H. et al. (2009) – Manejo del Síndrome pos parada cardíaca. *Medicina Intensiva* [Em linha]. Vol.34, n. 02, p.107-126. [Consult. 19 fev. 2013]. Disponível em WWW:<URL: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-56912010000200005&script=sci_arttext>

Nolan, J.P. et al. (2003). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circulation*, 108, 118-21. retirado de <http://circ.ahajournals.org/content/108/1/118.full.pdf>

Nolan, J.P. et al. (2010). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation*, 81, 1219-1276. retirado de <https://www.erc.edu/index.php/docLibrary/viewDoc/1195/3/>

Oddo, Mauro et al. (2006). From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*, 34 (7),1865-1873. retirado de [http://emcrit.org/wp-](http://emcrit.org/wp-content/hypoarts/hypothermia%20implementation.pdf)

[content/hypoarts/hypothermia%20implementation.pdf](http://emcrit.org/wp-content/hypoarts/hypothermia%20implementation.pdf)

Ortega, J. M. (2010). Enfermería y su papel fundamental en hipotermia inducida post paro cardiorespiratorio. *Vision de Enfermería Actualizada*, 6 (24) 6-11 retirado de <http://www.adecria.org.ar/comercio64/html/458042VEA%2024%20A.pdf>>

Petrović, M. et al. (2011). Therapeutic hypothermia and neurological outcome after cardiac arrest. *Vojnosanit Pregl*, 68 (6), 495-499. <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=6&hid=123&sid=9022ca55-5c58-42dc-b6b4-e017005c9a82%40sessionmgr113>

Polderman, K. H. (2009) – Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*, 37 (7), 186-202. retirado de <http://www.jvsmedicscorner.com/ICU-Cardiovascular files/Mechanism%20of%20action%20of%20hypothermia%20Review.pdf>

Scirica, B. M. (2013). Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest Circulation. *Circulation*, 127, 244-250. retirado de <http://circ.ahajournals.org/content/127/2/244.full.pdf+html>

Walters, E. L. et al. (2011). Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest. *Shock*, 35 (4), 360-366. retirado de <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=d11c1444-d58b-419b-9602-1045a27241fe%40sessionmgr112&vid=2&hid=123>>