

Hipotermia terapêutica pós reanimação cardiorrespiratória: uma revisão bibliográfica

Therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation: a literature review

La hipotermia terapêutica tras la reanimación cardiopulmonar: una revisión de la literatura

Resumo: A hipotermia, estado de anormalidade no ser humano em que a temperatura está abaixo do normal, é o resultado da exposição do organismo ao frio intenso, independente da forma, quando os mecanismos reguladores, cutâneos e nervosos se exaurem rapidamente e a temperatura cai, a produção de calor é deprimida e o resfriamento do sistema nervoso central leva à supressão dos controles hipotalâmicos. A hipotermia terapêutica melhora os desfechos entre os sobreviventes comatosos após manobras de reanimação. Considerando sua recomendação formal para emprego terapêutico pós-recuperação da circulação espontânea na parada cardiorrespiratória, o objetivo deste estudo foi trazer as principais teorias relacionadas com a hipotermia terapêutica. A revisão foi feita através de pesquisa de artigos através das palavras-chave parada cardiorrespiratória, resfriamento, hipotermia, na base de dados eletrônicos. Os resultados revelaram que a hipotermia terapêutica é um dos tratamentos mais bem sucedidos para a fase após recuperação da parada cardíaca, aumentando em 40% a chance do paciente ter alta sem complicações neurológicas maiores.

Descritores: Hipotermia, Parada Cardiorrespiratória, Ressuscitação Cardiopulmonar.

Abstract: Hypothermia, state of abnormality in humans in which the temperature is below normal, is the result of exposure of the body to intense cold, regardless of form, when regulators, skin and nervous mechanisms are exhausted quickly and the temperature drops, the heat production is depressed and the cooling of the central nervous system leads to suppression of hypothalamic controls. Therapeutic hypothermia improves outcomes in comatose survivors after resuscitation maneuvers. Considering its formal recommendation for therapy, post-return of spontaneous circulation after cardiac arrest, the objective of this study was to bring the main theories related to therapeutic hypothermia. The review was conducted by searching items via keywords cardiorespiratory arrest, cooling, hypothermia, on the basis of electronic data. The results showed that therapeutic hypothermia is one of the most successful treatments for the recovery phase after cardiac arrest, increasing by 40% the chance of the patient being discharged without major neurological complications.

Descriptors: Hypothermia, Stop Cardiopulmonary, Cardiopulmonary Resuscitation.

Resumen: La hipotermia, estado de anormalidad en los seres humanos en los que la temperatura es inferior a lo normal, es el resultado de la exposición del cuerpo al frío intenso, independientemente de su forma, cuando los reguladores, la piel y los mecanismos nerviosos se agotan rápidamente y la temperatura baja, el la producción de calor es deprimida y el esfriamiento del sistema nervioso central conduce a la supresión de los controles hipotalámicos. La hipotermia terapéutica mejora los resultados en los supervivientes comatosos tras las maniobras de reanimación. Teniendo en cuenta su recomendación formal para la terapia, después de la recuperación de la circulación espontánea después de un paro cardíaco, el objetivo de este estudio fue el de traer las principales teorías relacionadas con la hipotermia terapéutica. La revisión se llevó a cabo mediante la búsqueda a través de palabras clave artículos parada cardiorrespiratoria, la refrigeración, la hipotermia, sobre la base de los datos electrónicos. Los resultados mostraron que la hipotermia terapéutica es uno de los tratamientos más exitosos para la fase de recuperación después de un paro cardíaco, aumentando en un 40% la posibilidad de que el paciente que está siendo descargada sin mayores complicaciones neurológicas.

Descriptores: Hipotermia, Parada Cardiopulmonar, Resucitación Cardiopulmonar.

Introdução

A hipotermia terapêutica resulta da exposição do paciente ao frio intenso, que leva a uma redução da temperatura corpórea para valores abaixo da normalidade de forma controlada.

A hipotermia, estado de anormalidade no ser humano em que a temperatura está abaixo do normal, é o resultado da exposição do organismo ao frio intenso, independente da forma, quando os mecanismos reguladores, cutâneos e nervosos se exaurem rapidamente e a temperatura cai, a produção de calor é deprimida e o resfriamento do sistema nervoso central leva à supressão dos controles hipotalâmicos. Os fins terapêuticos da hipotermia são conhecidos desde o século XVIII, e faz parte de numerosos relatos, sendo ciclicamente redescoberta e abandonada¹.

A aplicação clínica da hipotermia foi inicialmente utilizada no tratamento de neonatos cianóticos em 1949 e nas primeiras cirurgias cardíacas em 1952².

Atualmente, sua utilização obteve maior ênfase pela medicina, mas apesar dos efeitos benéficos, tal técnica ainda não é amplamente utilizada. Um estudo realizado com 600 médicos (dos quais 78% lidavam com pacientes críticos frequentemente), 87% responderam que nunca haviam utilizado hipotermia terapêutica, principalmente por ter pouco conhecimento sobre o método, além de julgarem que as informações disponíveis são insuficientes³.

A hipotermia terapêutica é um tratamento altamente promissor, no entanto sua utilização não é tão ampla na prática clínica, principalmente pela falta de estrutura dos hospitais e estudos a respeito dos benefícios e complicações, tornando-se necessário maiores estudos a respeito, bem como aprimoramento dos profissionais a respeito de sua utilização⁴.

Objetivo

O objetivo deste trabalho é conhecer as principais características da hipotermia terapêutica pós-parada cardíaca.

Material e Método

Estudo descritivo de revisão bibliográfica. A pesquisa foi realizada durante o período de abril a setembro de 2010.

Foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados LILACS, MEDLINE e SciELO, textos de livros especializados.

Após a leitura dos artigos referidos, foram selecionados aqueles que melhor atenderam os objetivos do estudo.

Resultados e Discussão

Principais Evidências da Hipotermia

A parada cardiopulmonar (PCR) é a causa mais frequente de isquemia global cerebral. Acomete aproximadamente 460.000 pessoas por ano nos Estados Unidos⁵. Entre 7 e 10% dos pacientes que são inicialmente ressuscitados após PCR extra hospitalar de causa cardíaca sobrevivem e recebem alta hospitalar com bom resultado neurológico⁶ e 18% após PCR intrahospitalar.

O retorno à circulação espontânea após um episódio PCR leva à síndrome de pós-parada cardiopulmonar. Apesar dos avanços nas terapias disponíveis para o tratamento da PCR, nos últimos 50 anos houve poucas mudanças no prognóstico dos pacientes que sobrevivem a este evento. A mortalidade destes pacientes, em trabalho publicado em 1953 era de 50%, e em 2006, o National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation, após análise de mais de 19000 adultos e 500 crianças, mostrou mortalidade de 67 e 55% respectivamente⁷.

Os cuidados pós-PCR podem reduzir a mortalidade precoce devido à instabilidade hemodinâmica e disfunção orgânica múltipla, e a tardia devido ao dano cerebral. A maioria das mortes pós PCR ocorrem nas primeiras 24 horas de circulação extracorpórea⁸.

A síndrome pós-parada cardiopulmonar caracteriza-se pelo comprometimento dos sistemas cardiovascular, neurológico, pulmonar, renal e metabólico. Em dois estudos prospectivos, controlados e randomizados, realizados na Austrália e Europa, observou-se benefício na indução de hipotermia durante 12 e 24 horas, respectivamente, em pacientes que permaneceram em coma após retorno a circulação espontânea⁷.

Baseado nesta evidência, a International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), inclui este tratamento nas recomendações para os pacientes em pós parada cardiopulmonar, incluindo pacientes com retorno à circulação espontânea pós PCR fora de hospitais, durante 12 a 24h, quando o ritmo de parada fosse fibrilação ventricular (FV). Apesar de não existir evidência até o momento, incluiu, também, pacientes com outros ritmos de parada e aquelas ocorridas dentro de ambiente hospitalar⁷.

O mecanismo pelo qual a hipotermia produz benefício não é totalmente conhecido. Em cérebros normais, diminui o consumo de oxigênio em 6% a cada redução em 1°C acima de 28°C. Reduz reações químicas associadas com a reperfusão, tais como a produção de radicais livres de oxigênio, liberação de aminoácidos excitatórios e o intercâmbio do cálcio que levam ao dano mitocondrial e apoptose⁷.

A proteção cerebral máxima é conseguida somente com a hipotermia profunda, entre 15 e 18°C, quando o eletroencefalograma (EEG) torna-se isoeletrico. Entretanto, este benefício torna-se impraticável pelas complicações sistêmicas inerentes ao procedimento. Até recentemente, não havia tratamento com eficácia comprovada na prevenção do dano cerebral após PCR. Vários estudos demonstraram que a hipotermia moderada sistêmica (30°C) ou hipotermia leve (34°C) marcadamente alivia os danos cerebrais após PCR em cachorros. A recuperação após parada cardíaca com isquemia global sem dano neurológico é rara. Após a PCR sem fluxo sanguíneo por mais de cinco minutos, a geração de radicais livres juntamente com outros mediadores, durante a reperfusão, cria cascatas químicas que resultam em injúria cerebral.

Os mecanismos exatos dos efeitos da reanimação cerebral não são claros. Uma redução no consumo de oxigênio cerebral e outros multifatores químicos, além de mecanismos físicos durante e após a isquemia, tem sido postulados. Estes incluem retardo de reações enzimáticas, supressão da reação dos radicais livres, proteção da permeabilidade da membrana lipoprotéica, redução da demanda do oxigênio em regiões de baixo fluxo, redução da acidose intracelular e inibição da biosíntese, liberação e captação dos neurotransmissores excitatórios. Vários estudos

clínicos demonstraram que pacientes tratados com hipotermia leve pós PCR tiveram uma importante melhora do prognóstico neurológico, sem grandes efeitos colaterais, quando comparados ao grupo controle.

Clinica e experimentalmente, a chave das fases de injúria inclui uma fase latente após a reperfusão, com a recuperação inicial do metabolismo energético cerebral, apesar de ainda persistir a supressão do EEG, seguido por uma fase secundária, caracterizada pelo acúmulo de citotoxinas, convulsões, edema citotóxico e falência do metabolismo cerebral oxidativo, que inicia de seis a quinze horas após o insulto. Apesar de muitos dos processos secundários serem causadores de injúria, parecem ser primariamente epifenômeno da fase de execução de morte celular (apoptose cerebral).

Estudos planejados a partir deste conceito mostraram que a hipotermia cerebral moderada, iniciada tão precoce quanto possível, antes do início da deterioração secundária, e continuada por um período suficiente em relação à gravidade da injúria cerebral, foi associada à neuroproteção potente de longa duração em adultos e recém natos. Estudos controlados de resfriamento da cabeça com hipotermia moderada e de resfriamento moderado de todo o corpo demonstraram que o resfriamento pós ressuscitação é geralmente seguro no cuidado intensivo e reduz morte ou incapacidade até 18 meses de idade após a encefalopatia neonatal. O desafio para o futuro é encontrar evidências indiscutíveis que comprovem eficácia do tratamento e uniformize condutas⁹.

O ILCOR, já publicou diversos relatórios e recomendações, que produziram grandes avanços científicos nessa área, entre eles os modelos unificados de registro de atendimento a uma PCR em ambiente pré-hospitalar, em ambiente hospitalar e em laboratório de pesquisa. Esse foi um dos mais importantes passos na pesquisa em reanimação cardiopulmonar, pois até então, os trabalhos baseavam-se em parâmetros variáveis e tornava-se difícil a comparação de métodos e resultados. Com modelos unificados de registro, os tempos, as intervenções e os resultados dos esforços de ressuscitação passaram a ser padronizados.

O ILCOR deu início ao complexo processo de revisão e confecção do novo Consenso Internacional em Ressuscitação Cardiopulmonar e Atendimento Cardiovascular de Emergência. Em colaboração com a

Associação Americana de Cardiologia (AHA), o ILCOR produziu as primeiras diretrizes internacionais de reanimação cardiopulmonar em 2000¹⁰.

A hipotermia também pode ser benéfica para outros ritmos ou para PCR intrahospitalar. Concluiu recomendando a necessidade de mais pesquisas para definir os melhores e mais seguros métodos para hipotermia pós reanimação¹¹. Estas recomendações, em 2005, passaram a fazer parte das novas diretrizes do ILCOR¹².

Portanto, essas sociedades já recomendam o uso de hipotermia terapêutica induzida nas condições que descreveremos a seguir:

- A hipotermia espontânea, que se desenvolve após a PCR, e a induzida (33°C) são permitidas e podem desempenhar um papel protetor no cuidado após reanimação. Logo, não reaquecer pacientes hemodinamicamente estáveis que, espontaneamente, desenvolvam hipotermia leve (> 33°C). Pode ser benéfica para o prognóstico neurológico e é provavelmente bem tolerada, sem o risco de complicações significativas.

- Pacientes adultos inconscientes com retorno espontâneo da circulação após PCR fora do hospital devem ser resfriados de 32 a 34°C por 12 a 24 horas, quando o ritmo inicial for fibrilação ventricular (FV).

- Pacientes inicialmente comatosos, porém hemodinamicamente estáveis após FV presenciada, de etiologia presumivelmente cardiológica, se beneficiam da hipotermia induzida.

- Pode ainda ser benéfico para todos aqueles com PCR fora do hospital, por etiologias variadas além de FV e/ou para PCR intrahospitalar.

A hipotermia terapêutica indiscutivelmente bem sucedida e aceita desde o início é a usada para proteção cerebral e miocárdica no perioperatório de cirurgia cardíaca, utilizada na modalidade leve a moderada.

Os resultados não satisfatórios da hipotermia têm ocorrido nas situações agudas, mas se mostra eficiente na profilaxia das injúrias secundárias. Creio que o aspecto fundamental e não discutido e que naturalmente se traduz nos resultados, é a natureza profilática desta hipotermia, que é capaz de proteger

um cérebro sadio onde a barreira hematoencefálica está íntegra.

Necessitamos de mais estudos para esclarecerem este fato, que venham mostrar que a hipotermia é mais eficaz na profilaxia que na cura, porém qualquer medida capaz de preservar neurônios, diminuir lesões e melhorar prognóstico, reduzindo lesões e incapacidades é válida e deve ser utilizada. Corroborando esta ideia temos o fato de se recomendar o uso da hipotermia mais precoce possível, chegando a instituí-la fora da área hospitalar¹³. Também tem sido recomendada nos TCE, PCR, AVE isquêmico, asfixia do recém nascido, etc., como profilaxia da injúria secundária melhorando prognóstico.

Num paralelo bem simples o esfriamento não melhora um alimento estragado, mas conserva o que está bom. Têm se esperado muito da hipotermia a solução para um problema tão antigo e grave que é a incapacitação de muitos pacientes por déficit neurológico¹⁴.

Há evidências que demonstram um benefício para o emprego hipotermia terapêutica na recuperação dos pacientes pós PCR. A maior parte dos estudos foi realizada em pacientes sobreviventes de FV/TV extra hospitalares e, por isso, neste ritmo de PCR está definitivamente indicada a hipotermia terapêutica. Nos pacientes vítimas de PCR em outros ritmos ou de PCR intrahospitalar, não há a mesma riqueza de dados demonstrando a aplicação da hipotermia terapêutica e, por isso, rigorosamente não podemos afirmar com segurança sobre o benefício desta terapêutica nestes subgrupos. A despeito disso, existe um racional teórico e alguns pequenos trabalhos que nos permitem supor que a hipotermia terapêutica seja útil também em outros ritmos ou em vítimas de PCR intra-hospitalar¹⁵.

Hipotermia e sua Definição

Hipotermia é definida como a temperatura central menor do que 35°C e tem como classificação¹⁶:

- Hipotermia leve: 32°C a 34°C;
- Hipotermia moderada: 28°C a 32°C;
- Hipotermia profunda: menor que 28°C.

Essa classificação é questionada quanto a essa definição, pois alguns autores definem hipotermia profunda como temperaturas abaixo de 26°C, enquanto outros, temperaturas inferiores a 32°C¹⁶.

A preferência pela última classificação devido a dois fenômenos marcantes: a 32°C os tremores cessam; e

abaixo de 28°C aumenta significativamente o risco de fibrilação ventricular (FV)¹⁶.

Contudo, trabalhos clínicos recentes enfatizam que a temperatura ideal para se obter o efeito terapêutico desejado seria entre 32°C e 34°C, enquanto Lichtenstein preconiza que hipotermia moderada se mantenha entre 32°C e 35°C¹⁶.

Há 50 anos se acreditava que os benefícios da hipotermia eram devido ao menor consumo de oxigênio pelos tecidos¹⁷, entretanto a hipotermia leve não causa uma diminuição dessa necessidade, sugerindo, desse modo, que a hipotermia leve providencia proteção contra diversos mecanismos bioquímicos de injúria tecidual¹⁸.

Ação Sistêmica

No aparelho cardiocirculatório uma das primeiras adaptações da hipotermia é a vasoconstrição periférica, acompanhada inicialmente de elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, com posterior queda dos batimentos cardíacos¹⁶.

Em relação ao sistema respiratório, ocorre uma queda de consumo de oxigênio associada à queda de produção de gás carbônico, assim como aumento da solubilidade desse gás, levando a uma queda do quociente respiratório¹⁶.

As alterações do ácido básico na hipotermia são complexas e uniformes. A acidose respiratória pode ocorrer devido à depressão respiratória. A acidose metabólica pode ocorrer devido à hipóxia tecidual ou ao colapso circulatório, bem como a produção de ácido láctico devido à fadiga muscular decorrida pelos tremores estimulados pelo hipotálamo¹⁶.

Entre outras situações encontradas se destaca a alcalose respiratória, não pela hiperventilação, que não está presente, mas pela diminuição da produção de gás carbônico na hipotermia sendo sistêmica e predominante sobre a acidose láctica¹⁶.

A hipovolemia e a diminuição do débito cardíaco diminuem o fluxo plasmático renal, apesar disso ocorre aumento da diurese com a queda da temperatura, em virtude da menor reabsorção tubular de sódio. Esse quadro, associado à troca de líquidos para o espaço extracelular, explica a hipovolemia de pacientes hipotérmicos¹⁶.

Ocorre, também, menor reabsorção da glicose tubular, podendo surgir glicosúria sem hiperglicemia.

A hipotermia inibe a liberação de insulina, diminui a sensibilidade dos tecidos à insulina, bem como a utilização periférica da glicose¹⁹.

Além disso, o aumento da estimulação simpático-adrenal e da glicogenólise, pode ocasionar hiperglicemia reflexa. No sistema digestório a motilidade intestinal está diminuída, inclusive com aparecimento do íleo paralítico. Hiperamilasemia foi uma constante em estudo¹⁶.

As alterações neurológicas são progressivas com a hipotermia, inicialmente representada por desorientação e incoordenação motora. A condução nervosa periférica está lentificada, causando hiporreflexia¹⁶.

Ação Celular

Tem sido documentado que a inflamação contribui significativamente para danos tissulares seguidos de isquemia. Células inflamatórias promovem lesão celular isquêmica por oclusão micro vascular. Esse processo de obstrução pode prolongar e intensificar o evento isquêmico que, ao se instalar, ativa a produção de glutamato, de glicina e de EAA (aminoácido excitatório)²⁰.

A hipotermia evita a produção de radicais de oxigênio, com aumento da peroxidase e conseqüente lesão aos lípidos, proteínas e DNA, assim como pela ativação microglial e despolarização isquêmica.

Técnicas de Hipotermia

Resfriamento

Existem técnicas utilizadas para indução de hipotermia relatadas na literatura realizadas preferencialmente em ambiente intrahospitalar.

As temperaturas utilizadas e que mostram resultados mais benéficos estão compreendidas no intervalo de 32°C a 34°C (hipotermia leve), mantidas por 24 horas através do uso de resfriamento externo. Este, por sua vez, pode ser induzido por colchões com cobertura que transmite ar frio pelo corpo inteiro. Caso esse procedimento não seja suficiente, pode-se utilizar pacotes de gelo.

Os fluidos intravenosos, como soro Ringer, resfriados a 4°C, também são técnicas bastante implementadas²¹.

Resfriamento por lavagem peritoneal e pleural é possível, porém não é largamente utilizado. O resfriamento peritoneal é rápido, porém, em geral, não é usado²².

O resfriamento extracorpóreo do sangue é o método mais rápido de reduzir a temperatura, mas envolve dificuldades logísticas.

Embora o uso de ponte cardiopulmonar e de um instrumento de troca de calor cause redução rápida da temperatura, o resfriamento demora devido ao tempo necessário para obter acesso vascular e preparar a aparelhagem.

Técnicas de reaquecimento

A utilização das técnicas de reaquecimento, dependerá do grau de hipotermia presente. Os métodos podem ser: de modo passivo (remoção de roupas molhadas, remoção para um ambiente mais quente); de modo ativo externo (cobertores térmicos); ou ativo interno (infusão de fluidos aquecidos intravenosos a 40°C, oxigênio aquecido umidificado, lavagem de cavidade corporal e aquecimento sanguíneo extracorpóreo)²³.

Termo regulação intacta, função endócrina normal e adequadas reservas de energia para criar calor endógeno são quesitos importantes para o sucesso do método passivo de reaquecimento. A desvantagem é o aumento lento da temperatura corpórea existente.

A modalidade externa ativa é realizada através do calor em contato com a pele, mas só é efetiva na presença de circulação preservada, possibilitando retorno venoso adequado aquecido pelo organismo.

Ar aquecido umidificado é de fácil realização e aumenta a temperatura corpórea de 1°C a 2,5°C por hora. No entanto, o mais efetivo é o sanguíneo extracorpóreo associado com bypass cardiopulmonar, reaquecimento arteriovenoso ou venovenoso ou hemodíalise.

O Bypass cardiopulmonar por meio de canulação femorofemoral permitiu uma rápida restituição da temperatura central, oxigenação e reperfusão controlada em paciente com hipotermia profunda²⁴.

Hipotermia e Mecanismos de Ação

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 menores²².

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 O₂ e a produção de CO₂ acompanham proporcionalmente essa queda²⁵.

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 cerebral²⁶.

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- α e interleucina 1), que também é minimizado a temperaturas mais baixas²⁷.

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, 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 atingidas²⁸.

Fases do Resfriamento

A hipotermia produz diversos efeitos fisiológicos e entendê-los é essencial para que um maior benefício do resfriamento seja alcançado.

Efeitos da Hipotermia

Redução das demandas metabólicas cerebrais; queda no consumo de O² e na produção de CO²; redução da pressão intracraniana; desvio da curva de hemoglobina para esquerda; tremores Resistência insulínica; diminuição da imunidade; bradicardia; diurese profusa; coagulopatia; 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; fluxo intracelular de potássio, magnésio e cálcio; alteração da farmacodinâmica e farmacocinética das drogas.

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 frequentes 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 resfriamento²⁹.

Dados sugerem que a hipotermia terapêutica 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 hipotermia terapêutica 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 imediatamente²⁶.

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 hipotermia terapêutica 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 ressuscitação³⁰.

Fases de Manutenção da Hipotermia Resfriamento

A temperatura deve ser medida constantemente, com o objetivo de mantê-la entre 32°C e 34°C durante 24 horas.

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 hipotermia terapêutica 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 hipotermia terapêutica, 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.

Fases do 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.

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 temperatura³⁰.

Instabilidade hemodinâmica, com vasodilatação periférica e hipotensão, faz parte da síndrome pós reperfusão 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 sedação contínua.

Após o término da hipotermia terapêutica recomenda-se tratar febre agressivamente, caso ocorra, porque está associada a desfechos desfavoráveis em pacientes pós PCR³⁰.

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 cardiopulmonar até o presente momento. Apesar 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 mundo²⁶.

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.

Causas e Prevalência

A ingestão de álcool aumenta o risco de hipotermia, devido à vasodilatação cutânea, ao impedimento dos mecanismos envolvidos na produção de tremor, a disfunções hipotalâmicas e a diminuição do estado de alerta³¹.

Quando comprometida a função cerebral, como pela ação do álcool ou de altas doses de sedativos ou pelo estado de choque, um resfriamento menos intenso pode resultar em uma queda desproporcional da temperatura corporal, que pode ser extremamente grave no coma mixedematoso.

Outras causas comuns de hipotermia incluem: a exposição prolongada a ambientes extremamente frios, imersão em água gelada e hipotermia profunda induzida para cirurgias com parada circulatória total.

A submersão em água gelada pode reduzir a temperatura corporal central muito mais rapidamente do que a exposição ao ar frio, porque a condutibilidade térmica da água é 32 vezes maior do que a condutibilidade térmica do ar.

Repercussões Clínicas da Hipotermia Corporal

Conforme a temperatura declina, a taxa metabólica basal e o consumo de oxigênio corporal caem progressivamente.

A hipotermia leve (34-36°C) resulta em tremores, aumento da atividade simpática (aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, da resistência vascular periférica, do débito cardíaco e da pressão venosa central), perda da coordenação motora fina, letargia e confusão mental.

Abaixo dos 34°C, ocorre um embotamento progressivo da consciência até o coma, dilatação pupilar e comprometimento progressivo do aparelho cardiovascular, com severa bradicardia e hipotensão arterial.

Durante a instalação do quadro de hipotermia profunda (<30°C), o paciente apresenta-se em coma, com rigidez muscular, perda dos reflexos de estimulação da pele e dos vasos capilares da córnea e da conjuntiva, perda do reflexo tendinoso profundo e ausência do pulso e da respiração, refletindo um quadro de óbito aparente. A evolução natural é para PCR em fibrilação ventricular, a uma temperatura corporal aproximada de 28°C.

Corporal Tratamento do Paciente Hipotérmico

O eficiente manuseio pré hospitalar do paciente hipotérmico pode ser um grande diferencial na evolução clínica do mesmo.

Embora alguns pacientes em hipotermia profunda possam apresentar frequentemente um quadro clínico de óbito aparente, os esforços para sua reanimação através dos suportes básico e avançado de vida não devem cessar, antes de serem tentadas todas as formas possíveis de reaquecimento dos mesmos, haja

visto ser o reaquecimento corporal o pilar central do tratamento destes pacientes.

Quando o indivíduo encontra-se extremamente hipotérmico, mas consegue manter algum ritmo de perfusão hemodinâmica, o socorrista deve evitar posteriores perdas de calor evaporativo e condutivo, através da remoção de roupas úmidas e envolvendo o paciente com tecidos quentes e secos, evitando ainda perdas convectivas de calor.

Embora não se deva postergar os procedimentos mais urgentes, como uma eventual intubação traqueal ou a instalação de um acesso venoso, e o paciente deva ser conduzido da forma mais rápida possível ao ambiente hospitalar, a mobilização destes pacientes deve ser procedida da maneira mais suave e gentil possível, pois o coração em presença de hipotermia torna-se irritável e propenso ao aparecimento de graves arritmias cardíacas, tais como taquicardia e fibrilação ventricular.

De preferência, os pacientes devem ter os seus sinais vitais, temperatura corporal e ritmo cardíaco monitorados continuamente durante o transporte, e o equipamento de ressuscitação, incluindo um desfibrilador, disponível para o uso.

Muito embora seja frequente evidenciarmos na literatura o uso da análise bispectral em cirurgias cardíacas com hipotermia profunda, o seu emprego na monitorização hospitalar e no transporte dos pacientes hipotérmicos de uma forma geral, ainda não parece muito bem difundido.

Conclusão

Segundo as literaturas pesquisadas, a hipotermia terapêutica é um dos tratamentos mais bem sucedidas para a fase após recuperação da parada cardíaca, aumentando em 40% a chance do paciente ter alta sem complicações neurológicas maiores.

A hipotermia terapêutica melhora os desfechos entre os sobreviventes comatosos após manobras de ressuscitação. A hipotermia terapêutica indiscutivelmente bem sucedida e aceita desde o início é a usada para proteção cerebral e miocárdica no perioperatório de cirurgia cardíaca, utilizada na modalidade leve a moderada.

Os resultados não satisfatórios da hipotermia têm ocorrido nas situações agudas, mas se mostra eficiente na

profilaxia das injúrias secundárias. Creio que o aspecto fundamental e não discutido e que naturalmente se traduz nos resultados, é a natureza profilática desta hipotermia, que é capaz de proteger um cérebro sadio onde a barreira hematoencefálica está íntegra.

Necessitamos de mais estudos para esclarecerem este fato, que venham mostrar que a hipotermia é mais eficaz na profilaxia que na cura, porém qualquer medida capaz de preservar neurônios, diminuir lesões e melhorar prognóstico, reduzindo lesões e incapacidades é válida e deve ser utilizada. Corroborando esta ideia temos o fato de se recomendar o uso da hipotermia mais precoce possível, chegando a instituí-la fora da área hospitalar.

Referências

1. Siqueira VJ, Taha MO, Fagundes DJ. Estudo funcional e morfológico da hipotermia sistêmica ou tópica no fígado de cães. *Acta Cirúrgica Bras.* 2005; 20(2):187-93.
2. Bigelow WG. *Cold Hearts: The Story of Hypothermia and the Pacemaker in Heart Surgery* Toronto: McClelland and Stewart, 1984.
3. Abella BS, Rhee JW, Huang KN. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation* 2005; 64:181-6.
4. Anjos CN, Cerqueira LA, Santiago GP, Moraes TM. O potencial da hipotermia terapêutica no tratamento do paciente crítico. *São Paulo: O Mundo da Saúde.* 2008; 32(1):74-78.
5. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001; 104(18):2158-63.
6. Fredriksson M, Herlitz J, Nichol G. Variation in outcome in studies of out-of-hospital cardiac arrest: a review of studies conforming to the Utstein guidelines. *Am J Emerg Med.* 2003; 21(4):276-81.
7. Ravetti CG, Silva TO, Moura AD, Carvalho FB. Estudo de pacientes reanimados pós-parada cardiopulmonar intra e extra-hospitalar submetidos à hipotermia terapêutica. *São Paulo: Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2009; 21(4):369-75.
8. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(12):2110-16.
9. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx.* 2006; 3:154-169.
10. Cummins RO, Hazinski MF, et al. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *International Consensus on Science. Currents.* 2000; 3:1-28
11. 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.
12. American Heart Association. Postresuscitation support. *Circulation.* 2005; 112:84-88.
13. Holzer M et al. Hypothermia after cardiac arrest. Study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346: 549-556.
14. Pedroza JR. Cuidado pós ressuscitação: hipotermia terapêutica. *Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia.* 2008; 19:289-301.
15. Feitosa-Filho GS, Sena JP, Guimarães HP, Lopes RD. Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiopulmonar: evidências e aspectos práticos. *São Paulo: Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2009; 21(1):65-71.
16. Lichtenstein A, Born D. Situações especiais de reanimação cardiopulmonar. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998;8(4):779-97.
17. Tierney E. The Nazi Hypothermia Experiments: Forbidden Data? *Anaesthesia* Vol. 60 Issue 4 Page 413 April 2005.
18. Murray CJ, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study *Lancet.* 1997 May 3; 349(9061):1269-76.
19. Steffen JM. Glucose, glycogen and insulin responses in the hypothermic rat. *Cryobiology* 1988; 25: 94-101.

20. Sterz F, Holze M, Roine R, Zeiner A, Losert H, Eisenburger P et al. Hypothermia after cardiac arrest: a treatment that works. *Critical Care*. 2003; 9(3):205-10.
21. Nielsen N, Sandhall L, Schersten F, Friberg H, Olson SE. Successful resuscitation with mechanical CPR, therapeutic hypothermia and coronary intervention during manual CPR after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2005; 65:111-13.
22. Safar P, Kochanek P: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346:612-613.
23. McCullough L, Arora S. Diagnosis and treatment of hypothermia. *Am Fam Physician* 2004; 70 (12): 2325-32.
24. Janas R, Jutley RS, Clinton S, Sarkar PK. Profound hypothermic cardiac arrest treated successfully using minimally invasive cardiopulmonary bypass: a case report. *Heart Surg Forum*, 2006; 9(2): 601-3.
25. Polderman KH. Induced hypothermia for neuroprotection: understanding the underlying mechanisms. In: Vincent JL, editor. *Intensive Care Medicine*. New York: Springer; 2004; 328-46.
26. Rech TH, Vieira SRR. Hipotermia terapêutica em pacientes pós-parada cardiorrespiratória: mecanismos de ação e desenvolvimento de protocolo assistencial. São Paulo: *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2010; 22(2):196-205.
27. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009; 37(7):186-202.
28. 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.
29. Kupchik NL. Development and implementation of a therapeutic hypothermia protocol. *Crit Care Med*. 2009; 37(7):279-84.
30. 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.
31. Silva GAM. Reanimação cardiopulmonar em hipotermia profunda. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 2008; 1269-77.