

Cuidado pós ressuscitação: Hipotermia Terapêutica

*José Renato Pedroza TSA/SBA**

1 - Introdução

A hipotermia foi proposta em 1940 com potencial de neuroproteção, reduzindo a injúria secundária.¹

Desde 1950, em cirurgias cardíacas, usa-se a hipotermia moderada antes da indução de parada cardíaca para preservar e proteger o cérebro contra a isquemia global,² até os dias atuais com excelentes resultados.

Ainda em 1950, Peter Safar estudou em animais a hipotermia moderada após reanimação de parada cardiorespiratória (PCR) e os seus resultados não convenceram.³ À despeito de ocasionalmente existirem resultados encorajadores, a hipotermia moderada para reanimação em PCR foi abandonada, provavelmente pelos problemas clínicos (tremores, arritmias, coagulopatias e infecções pulmonares).^{4,5}

Trinta anos mais tarde, em 1980, foi renascida a hipotermia moderada após PCR por Marion DW, Leonov Y, Safar P, et al. Estes autores pesquisaram em animais a hipotermia moderada imediatamente após a PCR e encontraram importantes benefícios nos modelos de prognósticos reproduzidos em cães.^{2,6,7}

A história continuou a mudar em 1987, quando o Dr. Leonov et al,⁷ ao mostrarem as suas experiências em cães com hipotermia moderada após PCR, descobriram que a hipotermia leve também possuía efeitos potencialmente benéficos de preservação e proteção cerebral e que, ao contrário da moderada, era clinicamente segura.^{8,9}

Trabalhos simultâneos e independentes em animais documentaram os efeitos benéficos da hipotermia pós PCR em lesões histológicas no hipocampo.^{10,11}

* Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Municipal Paulino Werneck
Responsável pelo Serviço de Anestesiologia do Centro de Neurocirurgia
Dr. Paulo Niemeyer Filho - Clínica São Vicente da Gávea- RJ

O campo de atuação da hipotermia tem sido amplo desde 1940. A diminuição da temperatura normal em 1 a 3°C promove proteção consistente contra hipóxia e isquemia cerebral em numerosas espécies de animais.³⁷ Quando a temperatura corporal central é ainda mais reduzida, próximo de 28°C, promove proteção miocárdica e do sistema nervoso central (SNC) durante cirurgia cardíaca.³⁸ A hipotermia profunda, próxima de 18°C, pode ser usada para alcançar proteção cerebral máxima em parada circulatória total, por uma hora, durante cirurgia cardíaca com lesão complexa, cirurgia do arco aórtico e aneurismas cerebrais gigantes sem opção de tratamento pelos métodos convencionais.³⁹

Desde então, a hipotermia continua crescendo em estudos e resultados, principalmente a hipotermia leve.² Quanto mais profundo o plano de hipotermia, maior é a proteção, todavia maiores são as complicações. Os estudos continuam com algumas controvérsias, entretanto, tudo isto tem sido benéfico para a medicina. Desde 1940 informações preciosas para utilização no controle de temperatura corporal na neuroproteção e principalmente, no combate às complicações da hipotermia e no desenvolvimento de novas técnicas e diretrizes, formaram um banco de dados de 60 anos.

2 - Classificação de hipotermia

O assunto hipotermia é bem complexo e já podemos observar por sua classificação.

Quadro I - Classificação de Hipotermia

	AHA ¹⁴	Danzi DF ¹²	Gentilello ¹³	Safar ^{7,9}
Hipotermia	2005	1998	1996	1990
Leve	>34°C	32.2-35°C	34-35.9°C	34-36°C
Moderada	30-34°C	28-32.1°C	32-33,9°C	28-32°C
Grave	<30°C	<28°C	<32°C	15-25°C

3 - Hipotermia acidental

3.1 - Acidentes

Entende-se por hipotermia o estado em que a temperatura do ser humano está abaixo do valor normal. A hipotermia acidental é conhecida de longa data, nos países de clima frio. Os mecanismos celulares, como a difusão e a osmose, podem ser afetados por temperaturas muito baixas. Próximo aos 4°C ou 5°C, parte da água intracelular cristaliza, e o líquido restante se torna hiperosmótico, e produz edema celular e ruptura das membranas celulares. Estas lesões são irreversíveis e determinam a morte celular. Na prática, contudo, não há vantagem apreciável em reduzir a temperatura de qualquer órgão abaixo dos 15°C.

Os cuidados gerais com as vítimas de hipotermia leve (33-36°C), que mantêm a perfusão sanguínea, consistem em reaquecimento passivo, e prontidão nos procedimentos de urgência se necessários, tais como venóclise, intubação traqueal e monitorização cardíaca, pois desenvolvem fibrilação ventricular com frequência.

Para as vítimas com hipotermia moderada (30-34°C) a grave (menor que 30°C), o tratamento vai depender da pressão de perfusão sanguínea. Na hipotermia moderada, o reaquecimento é feito externamente e na grave, internamente, podendo necessitar de oxigenador de membrana extracorpóreo.

Nas vítimas que necessitam de reanimação cardiopulmonar aplicam-se os cuidados do *Basic Life Support* (BLS) e *Advanced Cardiac Life Support* (ACLS), com algumas adaptações.¹⁴

3.2 - Perioperatória

A hipotermia acidental ou hipotermia não intencional é definida como a temperatura sanguínea central menor que 36°C. O sistema termorregulador humano mantém a temperatura central próxima de 37°C para manter as funções metabólicas. Entretanto, durante o ato anestésico, é comum a ocorrência de hipotermia leve não intencional em consequência da inibição do centro da termorregulador e diminuição do metabolismo. Como complicações temos distúrbios cardiovasculares, de coagulação, imunológicos, alterações hidroeletrólíticas e endócrino-metabólicas. A hipotermia geralmente é resolvida com aquecimento através de mantas térmicas, hidratação endovenosa aquecida, etc.^{15,18}

São grandemente conhecidos os efeitos de proteção cerebral da hipotermia induzida (planejada), entretanto os efeitos da hipotermia acidental aumentam a morbidade e mortalidade.¹⁶

4 - Hipotermia em cirurgia cardíaca

4.1 - Proteção miocárdica

A proteção miocárdica durante a cirurgia cardíaca infere o conjunto de estratégias com o objetivo de diminuir o consumo miocárdico de oxigênio, adequando-o à oferta tecidual momentânea. A hipotermia tem sido usada para diminuir a lesão miocárdica secundária à isquemia durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC). Em pessoas resfriadas a 32°C, o consumo de oxigênio corporal total diminui em 45% e não está relacionado à mudança na saturação arterial de oxigênio. A diminuição da atividade metabólica celular reduz o consumo de oxigênio limitando as zonas sob risco de isquemia.¹⁷

Durante isquemia miocárdica, a alteração do metabolismo celular, associada à lesão de reperfusão, contribui para a morte celular, que se estende do epicentro da necrose para a periferia. A hipotermia protege o miocárdio contra isquemia, mas o mecanismo exato de proteção ainda não está definido. Uma possível explicação seria uma redução na demanda metabólica associada à preservação do estoque miocárdico de ATP durante o período de isquemia, mantendo a integridade celular. A maior parte do consumo miocárdico de oxigênio está relacionada à sua atividade eletromecânica. Como a cardioplegia põe fim às contrações cardíacas, a hipotermia confere pequena contribuição adicional.

É possível em cirurgia cardíaca a indução de hipotermia miocárdica independente da temperatura sistêmica e, durante a reperfusão, a normotermia miocárdica é rapidamente restabelecida. Pode-se provar, então, proteção miocárdica sem expor os pacientes ao risco da hipotermia sistêmica.

Estudos recentes demonstram que a ocorrência de hipotermia não provoca vasoconstrição coronariana em adultos saudáveis e, ao contrário do esperado, há aumento na perfusão miocárdica.

Entretanto, não está comprovado que pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) se beneficiem da hipotermia, cuja proteção miocárdica ainda não foi estabelecida. Existem apenas evidências experimentais de que a hipotermia leve promova proteção no período após IAM.¹⁸

A segurança e tolerabilidade da hipotermia como um tratamento coadjuvante para limitar o tamanho do infarto foram observadas em estudos pré-clínicos em animais e em estudos clínicos fase I, envolvendo humanos voluntários com IAM. A indução de hipotermia sistêmica através de



cateter em modelos animais com IAM demonstrou efeitos cardioprotetores, incluindo redução da área de infarto, fluxo microvascular preservado e débito cardíaco mantido.³⁶

Apesar da antiga convivência da cirurgia cardíaca com a hipotermia, existe ainda controvérsia.

Hipotermia leve parece não modificar substancialmente o equilíbrio ácido-base, quando comparado a valores normais de temperatura, durante a CEC. Entretanto, o íon lactato elevou-se significativamente nos pacientes operados sob hipotermia, sugerindo que o transporte de oxigênio para a periferia não foi adequado durante o período de observação proposto. A diminuição da temperatura, embora discreta, parece não ter conferido o grau de proteção celular esperada ao fluxo sanguíneo da CEC.¹⁹

4.2 - Neuroproteção

Desde 1950, usa-se a hipotermia moderada antes da indução de parada cardíaca para preservar e proteger o cérebro contra a isquemia global que ocorre na cirurgia cardíaca,² até os dias atuais com excelentes resultados.

Uma deficiência neurológica pode ser conseqüência da cirurgia de pontes de artéria coronariana, como resultado de microembolismo cerebral perioperatório.²⁰

Apesar dos avanços em anestesiologia, na CEC e nas técnicas cirúrgicas, o sofrimento cerebral continua sendo a maior causa de morbidade após a cirurgia cardíaca.²¹ Para neuroproteção, têm se usado fármacos e hipotermia. O uso mais constante de hipotermia perioperatória tem sido durante cirurgias cardíacas, desde os primórdios do seu uso.²

5 - Hipotermia terapêutica no sistema nervoso central (SNC)

5.1 - Hipotermia em trauma craniocéfálico

Alguns centros de tratamento do trauma usam a hipotermia moderada entre 32 e 34°C e consideram que melhora o prognóstico após o TCE, reduzindo a pressão intracraniana (PIC) pela diminuição do metabolismo, fluxo sanguíneo cerebral (FSC), volume sanguíneo cerebral e produção de líquido. A hipotermia pode ser induzida em pacientes ventilados através da aplicação de frio externo (manta hipotérmica, sacos de gelo). A medida da temperatura central é usada neste controle térmico.^{22,23,53}

As diretrizes para orientação nos tratamentos médicos continuam indicando a hipotermia para alguns casos de TCE e, principalmente para aqueles que sofreram PCR. Os pacientes comatosos após PCR desenvolvem naturalmente uma leve hipotermia e em alguns casos, existe a necessidade complementá-la induzindo hipotermia até o limite de 32 a 34°C por um período de 12 a 24 horas. Os trabalhos mostram melhora no prognóstico dos pacientes submetidos à hipotermia moderada.^{24,53}

A hipotermia leve deve ser iniciada assim que possível em vítimas de TCE, e a quantidade e velocidade do reaquecimento parecem preservar os efeitos neuroprotetores. Todavia, a duração da hipotermia e o consenso sobre a temperatura alvo ideal permanecem controversos.^{25,53}

5.2 - Hipotermia perioperatória em neurocirurgia

A hipotermia é considerada o método mais efetivo para neuroproteção. Nos anos recentes, a hipotermia tem sido aplicada em muitas situações clínicas. A hipotermia moderada vem sendo usada com um resultado promissor em TCE, onde pode evidentemente diminuir a pressão

intracraniana, melhorar a pressão de perfusão cerebral, diminuindo a isquemia secundária no trauma cerebral. A hipotermia foi usada largamente durante neurocirurgias complicadas tais como aneurismas cerebrais, malformação arteriovenosa e tumores da base do crânio. Tem sido usada e testada em alguns tipos de acidentes vasculares encefálicos hemorrágico e isquêmico.²⁶

Apesar de todas as evidências de proteção cerebral com hipotermia, os estudos laboratoriais e clínicos não apóiam o uso da hipotermia perioperatória em neurocirurgia.

A cirurgia para aneurisma cerebral frequentemente resulta em déficit neurológico no pós-operatório. Todd MM et al, da Sociedade Médica de Massachusetts conduziram um estudo randomizado de trinta centros, envolvendo 1001 pacientes, para determinar se a hipotermia perioperatória em craniotomias poderia melhorar o prognóstico em pacientes com aneurisma e hemorragia subaracnóide aguda. Quando comparados no bom prognóstico aos 90 dias, o grupo hipotérmico obteve (65,9%) contra o grupo normotérmico (62,7%). Concluíram que a hipotermia perioperatória não melhorou o prognóstico neurológico após craniotomia para aneurisma cerebral pós hemorragia subaracnóide aguda.^{28,29}

Respostas simpáticas autonômicas e adrenais à hipotermia leve perioperatória podem resultar em aumento do consumo energético do miocárdio e triplicar a incidência de alterações miocárdicas indesejáveis em pacientes de alto risco. A hipotermia leve perioperatória aumenta de modo significativo a hemorragia e conseqüentemente a necessidade de transfusão. Queda de apenas 1.9°C na temperatura central triplica a incidência de infecção na ferida cirúrgica nas ressecções de colo e aumenta a duração da hospitalização em 20%.³⁰

5.3 - Hipotermia em Acidente Vascular Encefálico (AVE)

Estudo recente em animais submetidos à AVE isquêmico agudo demonstrou que a hipotermia leve e moderada permanece como uma promissora modalidade terapêutica, embora ainda intensamente discutida.²⁷

A hipotermia pode exercer efeito neuroprotetor em pacientes com AVE isquêmico, mas não tem sido eficiente na fase aguda nos ensaios controlados em humanos. Em alguns estudos pilotos em humanos e em modelos animais, a hipotermia leve (33-36°C) para AVE isquêmico agudo tem se mostrado relativamente segura e confiável (nível de evidência 3 a 5). Apesar dos efeitos da hipotermia em ambas as isquemias, global e localizada, em animais, serem promissores, ela está associada ao aumento de complicações, incluindo hipotensão, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, pneumonia, trombocitopenia e ainda aumenta a pressão intracraniana durante o reaquecimento. As evidências científicas são insuficientes para recomendar o uso da hipotermia no tratamento da isquemia aguda do AVE.⁵³

A hipotermia não se mostrou eficiente nos AVE hemorrágicos, em pacientes com aneurismas cerebrais, durante o período perioperatório.^{28,29} Se existe qualquer benefício da hipotermia leve perioperatória nos pacientes com AVE hemorrágico, pode ser indetectável por estar obscurecido pelo dano que precede a cirurgia (sangramento inicial) e o dano que ocorre na unidade pós-cirúrgica (vasoespasma). O sangramento inicial também pode ativar mecanismos de reparo pós-injúria para os quais a hipotermia leve não é terapêutica aditiva.

6 - Hipotermia terapêutica pós PCR

Existe uma estimativa de que 375.000 pessoas por ano na Europa sofrem PCR súbita.^{31,33} Neuroproteção eficaz significa reduzir o impacto emocional e econômico de seqüelas e incapacidades sobre famílias e sobre a sociedade como um todo.



A proteção cerebral máxima é conseguida somente com a hipotermia profunda, entre 15 e 18°C, quando o EEG torna-se isoeletrico. Entretanto, este benefício torna-se impraticável pelas complicações sistêmicas inerentes ao procedimento³²

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.

Michael Holzer et al, da Universidade Notfallmedizin – Viena, coordenaram um estudo em 9 instituições médicas, em 5 países da Europa, onde selecionaram 3.551 pacientes pós-PCR por FV e somente 275 foram incluídos no critério deste estudo. Foram randomizados 137 para o grupo da hipotermia e 138 para o grupo da normotermia. O grupo onde foi induzida hipotermia, quando comparado na categoria prognóstico neurológico favorável (categoria desempenho cerebral 1 de boa recuperação e 2 moderada incapacidade) obteve 55% contra 39%. Quando o grupo da hipotermia foi comparado quanto à mortalidade em seis meses, obteve 41% contra 55%. Conclui-se que pacientes vítimas de PCR por FV submetidos à hipotermia aumentaram a taxa de prognóstico neurológico favorável e reduziram a mortalidade.³³

A possibilidade de uso da hipotermia durante ou após a asfixia que ocorre na reanimação do recém-nascido também pode reduzir os danos que têm preocupado os médicos há tanto tempo.

Agora sabemos que a isquemia hipóxica grave necessariamente pode não ser a causadora imediata da morte celular, mas pode precipitar uma complexa cascata bioquímica, que conduz à imensa perda de massa neuronal tardiamente.

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 condutas.³⁵

O *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) é um organismo internacional composto por membros das mais importantes entidades mundiais no assunto, cuja missão é unificar o consenso científico em reanimação cardiopulmonar e o atendimento de emergências cardiovasculares no mundo. 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 (*guidelines*) internacionais de reanimação cardiopulmonar em 2000.⁴⁹

Em outra oportunidade, na colaboração com o AHA, o ILCOR organizou uma revisão baseada em evidências científicas extraídas de um estudo de 2003, de JP Nolan et al,¹⁴ sobre hipotermia terapêutica após parada cardíaca, e publicou um novo posicionamento sobre a hipotermia, recomendando que adultos inconscientes com circulação espontânea pós PCR fora do hospital e com ritmo inicial de fibrilação ventricular deveriam ser resfriados para 32 a 34°C, por 12 a 24 horas. Ainda acrescentou que a hipotermia também pode ser benéfica para outros ritmos ou para PCR intra-hospitalar. Concluiu recomendando a necessidade de mais pesquisas para definir os melhores e mais seguros métodos para hipotermia pós reanimação.¹⁴ Estas recomendações, em 2005, passaram a fazer parte das novas diretrizes do ILCOR.²⁴

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 significantes.

- 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). (Classe IIa)

- 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 intra-hospitalar. (Classe IIb)²⁴

6.1 - Hipotermia terapêutica após PCR fora do hospital

As diretrizes para Reanimação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência, ano 2000, feitas pela Sociedade Americana de Cardiologia e o *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) não incluíam ainda a indução de hipotermia após o retorno espontâneo da circulação como estratégia para melhorar os resultados a curto e longo prazo.⁴⁰

Com base nas evidências publicadas até então, o *Advanced Life Support (ALS) Task Force of International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)*, recomendou, em outubro de 2002, que:



- os adultos inconscientes com circulação espontânea depois de PCR fora de hospital fossem resfriados de 32 a 34°C durante 12 a 24 horas quando o ritmo inicial fosse fibrilação ventricular.
- que tal hipotermia também pode ser benéfica para outros ritmos ou para PCR intra-hospitalar¹⁴.

Em 2005, as diretrizes confirmaram a recomendação do uso da hipotermia no suporte após PCR e também fizeram esta inclusão na reanimação pediátrica.^{41,42,43,44}

Vamos mencionar os dois ensaios randomizados prospectivos que serviram de base para estas diretrizes, recentemente publicados em 2002, no *The New England Journal of Medicine* e conduzidos na Europa e na Austrália, que compararam a hipotermia leve com a normotermia em sobreviventes comatosos de PCR fora de hospital associada à fibrilação ventricular precoce.

Ambos os estudos envolveram pacientes altamente selecionados que tiveram recuperação espontânea da circulação e que permaneceram intubados e ventilados, em coma, depois da parada cardíaca fora do hospital. Excluíram pacientes em coma por qualquer outra etiologia, como traumatismo craniano ou AVE, hipotensão persistente (pressão sistólica abaixo de 90 mm Hg) e parada cardíaca intra-hospitalar. Ademais, alguns dos pacientes com normotermia tiveram aumento da temperatura central, que passou de 38°C.

No estudo europeu (nível de evidência 1), os pacientes inconscientes foram randomizados para receber resfriamento até uma temperatura-alvo central de 32°C a 34°C, com o uso de um colchão de bolsas de gelo, no intervalo de 4 a 16 horas a partir da PCR ou para manter normotermia. A hipotermia foi mantida por 24 horas, com reaquecimento passivo gradual depois de 24 horas. Setenta e cinco (55%) de 136 pacientes do grupo da hipotermia conseguiram viver independentemente após seis meses, em comparação com 54 (39%) de 137 pacientes do grupo da normotermia.³³

A mortalidade aos seis meses pós reanimação foi de 41% no grupo da hipotermia quando comparada aos 55% do grupo normotérmico.³³

No estudo australiano (nível de evidência 2), os pacientes foram pseudo-randomizados (entre dias ímpares e pares) para receber resfriamento por bolsas de gelo, com uma temperatura-alvo central de 33°C. A hipotermia foi mantida por 12 horas depois da internação, iniciando-se o reaquecimento ativo com 18 horas. Vinte e um (49%) de 43 pacientes inconscientes tratados com hipotermia tinham boa função neurológica na alta em comparação aos 9 (26%) de 34 no grupo da normotermia³⁴

O relatório do ILCOR conclui que a hipotermia induzida tem o potencial de beneficiar não somente estas categorias selecionadas de pacientes, mas também outras categorias de pacientes com parada cardíaca. Reafirmamos que as recomendações são de que a indução comece assim que possível (entre quatro a seis horas), e pode ser benéfica até 16 horas depois da parada. Recomendam-se mais pesquisas para determinar a duração ótima e o nível de hipotermia. Também em pacientes adultos inconscientes com circulação espontânea depois de parada cardíaca fora do hospital recomenda-se hipotermia (entre quatro a seis horas) de 32°C a 34°C por 12 a 24 horas para melhorar os resultados a curto prazo (sobrevida e condição na alta) e a longo prazo (em seis meses). A hipotermia tem, portanto, o potencial de beneficiar outros ritmos ou paradas intra-hospitalares com coma em adultos.^{14,24,40,50}

6.2- Hipotermia terapêutica pós PCR em pediatria.

Imediatamente após a reanimação da PCR, as crianças freqüentemente desenvolvem hipotermia seguida de hipertermia tardia. A hipotermia leve pode ser benéfica para o cérebro em sofrimento. Todavia, não há estudos em pediatria de indução de hipotermia após PCR que ratifique este tratamento.^{41,42,43,44}

As diretrizes para reanimação cardiopulmonar e cuidados cardiovasculares de emergência de pacientes pediátrico e neonatal, ou seja, o suporte pediátrico avançado de vida de 2005, do comitê internacional, recomendam as seguintes orientações baseadas nos níveis de evidências (*Levels Of Evidence –LOE*) como descrito abaixo.^{41,42,43,44}

Um dos objetivos da reanimação é preservar a função cerebral. A prevenção da injúria secundária do neurônio segue as seguintes precauções:

- Não realizar hiperventilação de rotina.

- Quando a criança permanece comatosa após a reanimação, considerar a hipotermia leve de 32 a 34°C por 12 a 24 horas porque a hipotermia ajuda a recuperação cerebral (Classe IIb). A evidência que dá suporte à hipotermia é LOE 7 (extrapolado dos estudos LOE 1⁴⁵ e LOE 2³⁴ em adultos com PCR súbita em fibrilação ventricular e estudos LOE 2 em neonatais.^{46,47}). O método e a duração ideais da hipotermia leve e reaquecimento não estão ainda estabelecidos. A profilaxia dos tremores é feita pela sedação e, se necessário, relaxante muscular, que poderá mascarar a convulsão. Vigilância para os sinais de infecção. Outras complicações de hipotermia incluem diminuição do débito cardíaco, arritmia, pancreatites, coagulopatias, trombocitopenia, hipofosfatemia e hipomagnesemia.

- Monitorar a temperatura e tratar agressivamente a febre com antipiréticos e esfriamento, porque a febre adversamente influencia na recuperação da injúria isquêmica cerebral.(Classe IIb; estudo LOE 4,5,6)⁴⁸

- Tratar agressivamente a convulsão pós isquêmica; pesquisar e tratar a causa metabólica tais como hipoglicemia ou desequilíbrio eletrolítico.⁴¹

Estudos em recém nascidos com asfíxia ao nascer sugerem que a hipotermia para determinados pacientes pode melhorar o índice de sobrevivência e o prognóstico neurológico.⁵⁰

7 - Complicações

Estão relacionadas a distúrbios cardiovasculares, coagulopatias, imunológicos, infecções, alterações hidroeletrólíticas e endócrino-metabólicas. A hipotermia pode facilitar a infecção da ferida cirúrgica por causa da vasoconstrição periférica, diminui a liberação de oxigênio no subcutâneo, impede a função oxidativa do neutrófilo e diminui a deposição de colágeno. Quanto às coagulopatias, pode conduzir à disfunção plaquetária, inibição da cinética enzimática da coagulação e ativar a cascata da fibrinólise. No sistema cardiovascular exerce efeito inotrópico negativo no miocárdio levando a hipotensão arterial. O reaquecimento pode causar disfunção ventricular.

No sistema respiratório, deprime a resposta ventilatória à hipóxia, mesmo na hipotermia leve, por interferência central e pode ser explicada, em parte, pela diminuição dos níveis de glutamato extracelular no núcleo trato solitário. A hipotermia geralmente é revertida com reaquecimento de forma vagarosa através de mantas térmicas, hidratação endovenosa aquecida, etc.^{15,16}

Vamos citar os dois estudos realizados na Europa e na Austrália que serviram de base para os comitês. Quanto às complicações, no estudo europeu, encontramos 70% no grupo normotérmico e 73% no grupo hipotérmico, o que equivale dizer que não existiu diferença significativa. Sepsis foi a complicação mais comum no grupo da hipotermia, entretanto não houve significância estatística.³³

8 - Discussão

A proteção cerebral máxima é conseguida somente com a hipotermia profunda entre 15 e 18°C, quando o EEG torna-se isoeletrico. Entretanto, este benefício torna-se impraticável pelas complicações sistêmicas inerentes ao procedimento.³²



A técnica da hipotermia chegou a ser quase abandonada, senão esquecida entre as décadas de 60 a 80 e voltou com um vigor maior quando começaram a usá-la nos tipos leve a moderada, diminuindo grandemente as complicações. O seu uso tem sido confirmado e aceito internacionalmente.⁵⁰

A década de noventa foi considerada a década da neurociência, o que fez surgir muitos trabalhos na área de proteção cerebral, mas poucos tiveram aplicação clínica, o que causou grande frustração. Pesquisadores retornaram ao passado, ressuscitando a idéia de hipotermia terapêutica¹ que, ao lado de fármacos como barbitúricos, constitui o panorama atual de neuroproteção, ao longo dos últimos 60 anos. Esta busca ainda continua, como no 32º encontro anual da *Society Neurosurgical Anesthesia and Critical Care*, realizado outubro de 2004, que apresentou muitos trabalhos relacionados à proteção cerebral.⁵¹

Estudos randomizados e controlados com fármacos para melhorar o prognóstico neurológico após PCR têm testado tiopental, corticóides, lidoflazine e nimodipine, com resultados pouco animadores.³⁴

Estudos recentes entre vários centros mostraram que no perioperatório, em neurocirurgia para aneurismas cerebrais, os resultados não diferem dos normotérmicos.

Concluíram que a hipotermia perioperatória não melhorou o prognóstico neurológico após craniotomia entre pacientes com hemorragia subaracnóide aguda por aneurisma.²⁸

O tratamento com hipotermia pode ser de valor em termos de saúde pública, quando se tem o conhecimento que por ano na Europa ocorrem aproximadamente 375.000 casos de PCR. Vamos considerar que 30.000 casos atenderiam aos critérios de inclusão no estudo europeu. O Dr Michael Holzer e colaboradores afirmam com noventa e cinco por cento de segurança que o tratamento com hipotermia poderia evitar um prognóstico neurológico desfavorável em 1.200 a 7.500 destes pacientes.³³

Corroborando os benefícios da hipotermia, estão os malefícios da hipertermia. Vários estudos confirmam que a hipertermia piora o prognóstico neurológico. Morikava e colaboradores pesquisaram a isquemia focal em ratos, ligando a artéria cerebral média por 2 horas e observaram que, no grupo da hipotermia a 30°C, a área de infarto foi menor, enquanto no grupo com hipertermia ocorreu grande área de infarto.⁵⁵

A hipotermia pode exercer efeito neuroprotetor em pacientes com AVE isquêmico, mas não tem sido eficiente na fase aguda em ensaios controlados em humanos⁵³. Mais uma vez notamos que a hipotermia não funciona bem na fase aguda, mas vem funcionando na profilaxia das fases tardias de injúrias.

Portanto, para se obter a neuroproteção, além da hipotermia terapêutica bem aplicada, são fundamentais os cuidados básicos para se evitar hipotensão arterial, hipóxia, hiperventilação e hiperglicemia. O reaquecimento deve ser lento, segundo as recomendações de diretrizes internacionais.⁵⁴

É difícil de entender porque uma técnica que está em uso há 60 anos ainda convive com tantos questionamentos. Os trabalhos clínicos e laboratoriais são muitos, mas ainda inconclusivos e até mesmo conflitantes.

9 - Conclusão

A hipotermia terapêutica indiscutivelmente bem sucedida e aceita desde o início é a usada para proteção cerebral e miocárdica no perioperatório de cirurgia cardíaca,¹ utilizada na modalidade de 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 idéia temos o fato de se recomendar o uso da hipotermia mais precoce possível, chegando a instituí-la fora da área hospitalar^{33,34}. Também tem sido recomendada nos TCE,⁵² PCR,²⁴ AVE isquêmico,^{27,53} asfixia do recém nascido,⁵⁰ etc., como profilaxia da injúria secundária melhorando prognóstico.

Num paralelo bem simples eu diria que 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 neurológico.

Referências Bibliográficas

1. Fay T – Observations on generalized refrigeration in case of severe cerebral trauma, em: Trauma Of the Central Nervous System. Proceedings of the association for research in nervous and mental disease. 1ª Ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1945:611-619
2. Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M, et al – Resuscitative hypothermia. Crit Care Med, 1996; 24(Suppl):S81-S.89
3. Safar P – Cerebral resuscitation after cardiac arrest. Research initiatives and future directions. Ann. Emerg Med, 1993; 22:324-349
4. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, et al – The use of hypothermia after cardiac arrest. Anesth Analg 1958; 38:423-428
5. Ravitch MM, Lane R, Safar P, et al – Lightning stroke. Report of case with recovery after cardiac massage and prolonged artificial respiration. N Engl J Med, 1961; 264:36-38
6. Gisvold SE, Safar P, Rao G, et al – Multifaceted therapy after global brain ischemia in monkeys. Stroke, 1984; 15:803-812
7. Leonov Y, Sterz F, Safar P, et al – Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 min in dogs: Effect on cerebral and cardiac outcome. A preliminary study. Stroke, 1990; 21:1600-1606
8. Hossmann KA – Resuscitation potential after prolonged global ischemia in cats. Crit Care Med, 1988; 16:964-971
9. Safar P – Resuscitation from clinical death: Pathophysiologic limits and therapeutic potentials'. Crit Care Med, 1988; 16:923-941
10. Busto R – Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. Neurosci Lett, 1989; 101:299-304
11. Chopp M, Chen H, Dereeski MO, et al – Mild hypothermic intervention after graded ischemic stress in rats. Stroke, 1991; 22:37-42
12. Danzi DF – Accidental hypothermia, em: Rosen P, Barker RM - Emergency Medicine, 4ª Ed, St Louis, Mosby Year Books, 1998:963-986
13. Gentilello LM, Jurkovich GJ – Hypothermia, em: Ivatury RR, Cayten CG – The Textbook of Penetrating Trauma, 1ª Ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996:995-1005
14. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al - Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: An advisory statement by the advance life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation, 2003; 108:118-121



15. Vanni SMD, Braz JRC - Hipotermia perioperatória: novos conceitos. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999; 49:360-367
16. Smith, CE, Yamat RA – Avoiding hypothermia in trauma patient. *Anesthesiology*, 2000; 13:167-174
17. Malbouisson LMS, Santos LM, Auler JOC, et al – Proteção miocárdica em cirurgia cardíaca. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005; 55:558-574
18. Biazzotto CB, Brudniewski M, Schimidit et al – Hipotermia no período peri-operatório. *Rev Bras Anesthesiol*, 2006; 56:89-106
19. Luz HLM, Auler JrJOC – Temperatura e alterações no equilíbrio ácido-base de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, sob normotermia e hipotermia. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:197-208
20. Arrowsmith JE, Harrison MJ, Newman SP et al - Neuroprotection of the brain during cardiovascular bypass: a randomized trial of remacide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke*, 1998; 29:2357-2362
21. Kanbak M, Saricaoglu F, Avci A et al – Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary Study of S-100beta protein levels. *Can J Anesth*, 2004; 51:645-648
22. Bendo AA - Head injury, em: *Handbook of Neuroanesthesia*, Newfield P, Cottrell JC - 3ª Ed, New York, Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 398-408
23. Avellino AM, Lam AM, Winn HR – Management of acute head injury, em: Albin MS – *Textbook of Neuroanesthesia*, 1ª Ed, EUA, The McGraw-Hill Companies, 1997;1137-1175
- 24- American Heart Association – Postresuscitation support. *Circulation*, 2005;112:84-88
25. Fritz HG, Bauer R – Secondary injuries in brain trauma: effects of hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004; 16:43-52
26. SmrCka M, Fradus P, Man E et al – The use of moderate hypothermia in neurosurgery. *Cas Lek Cesk*, 2005; 144:19-23
27. Konstas AA, Choi JH, Pile-Spellman J – Neuroprotection for ischemic stroke using hypothermia. *Neurocritical Care*, 2006; 4:168-178
28. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR et al – Intraoperative hypothermia for aneurysm surgery trial investigators. *N Engl J Med*, 2005; 352:135-145
29. Cottrell JE, Hartung J – Cool it on cooling – at least during aneurysm surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004;16:114-114
30. Pestel GJ, Kurz A – Hypothermia – it’s more than a toy. *Anesthesiology*, 2005; 18:151-156
31. Swagemakers VJJ, Gorgels AP, Arbouw DWI, et al – Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990’s: A population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol*, 1977; 30:1500-1505
32. Michenfelder JD – *Anesthesia and The Brain*. 1ª Ed, New York, Churchill Livingstone, 1988, 23-34
33. 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
34. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al – Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 2002; 346:557-563
35. Gunn AJ, Thoresen M – Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx*, 2006; 3:154-169
36. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, et al – Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002; 282:1584-1591
37. Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, et al – Temperature change of \geq or = 1 degree C alter functional neurologic outcome and histopathology in canine model of complete cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1995; 83: 325-335
38. Eilers H, Bicler PE – Hypothermia and isoflurane similarly inhibit glutamate release evoked by chemical anoxia in rat cortical brain slices. *Anesthesiology*, 1996; 85; 600-607
39. Sheller MS, Branson PJ, Cornacchia LG, et al – A comparison of the effects on neuronal Golgi morphology, assessed with electron microscopy, of cardiopulmonary bypass, low-flow bypass, and circulatory arrest

- during profound hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992 104: 1396-1404
40. Gordon AE – Cardiocerebral resuscitation: the new cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*, 2005; 11:2134-2142
 41. American Heart Association - Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care of pediatric and neonatal patients: Pediatric Advanced Life Support - 2005. *Pediatrics*, 2006; 117:1005-1028
 42. American Heart Association – Pediatric Advanced Life Support. *Circulation*, 2005; 112:167-187
 43. The international Liaison Committee on Resuscitation Consensus on Science With Treatment Recommendations For Pediatric and Neonatal Patients – Pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics*, 2006, 117; 955-977
 44. American Heart Association – Pediatric basic and advanced life support. *Circulation*, 2005; 112:73-90
 45. 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
 46. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet*. 2005; 365:663–670
 47. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al.- Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*, 2005; 353:1574–1584
 48. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, et al - Induced hyperthermia exacerbates neurologic neuronal histologic damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med*, 2003; 31:531–535.
 49. Cummins RO, Hazinski MF, et al - Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *International Consensus on Science*. *Currents*, 2000; 3:1-28
 50. Hazinski MF, Nadkarni VM, Hickey RW, et al – Major change in 2005 AHA guidelines for CPR and ECC: reaching the tipping point for change. *Circulation*, 2005; 112:206-211
 51. 32nd Annual Meeting of Society of Neurosurgical Anesthesia and Critical Care – *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004; 16: 325-374
 52. Andrade AF, Marino RJr, Brock RS et al – Traumatismo cranioencefálico grave, moderado e leve. *Projeto Diretrizes*, 2002:1-17
 53. American Heart Association – Adult Stroke. *Circulation*, 2005; 112:111-120
 54. Bullock MR, Chesnut RM, Glifton GL, et al –Initial Management, em: *Brain Trauma Foundation - Guidelines for Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury*, 2^a Ed. EUA. 2000:25-35
 55. Morikava E, Ginsberg MD, Dietrich WD, et al – The significance of brain temperature in focal cerebral ischemic: histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992; 12:380-389
 56. Bendo AA, Kass IS, Hartung J, et al – Anesthesia for neurosurgery, em: *Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK – Clinical Anesthesia*, 5^a Ed, EUA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 27:747-789

