

# **Hipotermia- Sua Utilização em Doentes Pós-Paragem Cardíaca**

Artigo de Revisão

Diogo Moderno da Costa <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Autor: Diogo Moderno da Costa

Endereço de correio eletrónico: modernodiogo@hotmail.pt

## Índice

Abreviaturas Utilizadas .....	3
Abstract .....	4
Resumo.....	5
Introdução.....	6
Materiais e Métodos .....	8
História evolutiva e definição atual.....	9
Fisiopatologia da Hipotermia .....	12
Evidências Atuais.....	19
Arrefecimento e Reaquecimento .....	27
Métodos de arrefecimento .....	32
Indicações e Contraindicações atuais .....	37
Complicações .....	41
Métodos de monitorização .....	44
Terapêutica de suporte .....	48
Protocolo .....	51
Discussão/ Conclusão.....	56
Bibliografia.....	58
Anexos.....	63

## **Abreviaturas Utilizadas**

AHA	<i>American Heart Association</i>
BNM	Bloqueio neuromuscular
CPC	<i>Cerebral Performance Category</i>
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
ERC	<i>European Resuscitation Council</i>
FV	Fibrilhação Ventricular
HT	Hipotermia Terapêutica
ILCOR	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
ITSV	Interrupção da Terapêutica de Suporte de Vida
NNT	<i>Number Need to Treat</i>
PAM	Pressão Arterial Média
PC	Paragem Cardíaca
TVSP	Taquicardia Ventricular Sem Pulso

## **Abstract**

Cardiac arrest is a major worldwide phenomenon. The rate of post cardiac arrest mortality in patients with return of spontaneous circulation is huge, and the survivors have a high rate of neurological damage. Therapeutic hypothermia (TH) is the only proven intervention to reduce mortality and improve neurologic outcomes.

The objective is to present the current scientific evidence. Discover new questions about the HT and respond to others. To this end, were gathered from 2009 to 2015 articles (with some exceptions), or updated within the deadline.

Thousands of years that hypothermia is used as therapy, however the most important evidence to justify the current recommendations occurred in 2002. The evolution of cooling methods followed the times and improved results, although many fundamental questions need to be answered (speed of cooling, ideal time of induction, ideal cooling method, neurological prognosis, population that can benefit from the therapy and others). The HT has gradually entered the hospital protocols, perhaps a better understanding of all the indications, contraindications, complications, support techniques, monitoring and cooling appliances available, associated with recent evidence, are important factors for the globalization of therapy, with future positive results.

**Key words:** therapeutic hypothermia, cardiac arrest

## **Resumo**

A paragem cardíaca é um fenómeno frequente em todo o mundo. A taxa de mortalidade pós paragem cardíaca em doentes com retorno da circulação espontânea é elevada e os sobreviventes apresentam elevada taxa de lesão neurológica. A hipotermia terapêutica (HT) é a única intervenção comprovada na redução da mortalidade e melhoria dos resultados neurológicos.

O objetivo do trabalho é apresentar as evidências científicas atuais. Descobrir novas questões sobre a HT e responder a outras. Para tal, foram reunidos artigos de 2009 a 2015 (com algumas exceções), ou atualizados dentro do prazo estabelecido.

Há milhares de anos que a hipotermia é utilizada como terapêutica, contudo, as evidências mais importantes que justificam as recomendações atuais ocorreram em 2002. A evolução dos métodos de arrefecimento acompanhou os tempos e melhorou os resultados, embora muitas questões fundamentais necessitem de ser respondidas (velocidade de arrefecimento, momento ideal da indução, método de arrefecimento ideal, prognóstico neurológico, população que pode beneficiar e entre outras). A HT tem progressivamente entrado nos protocolos hospitalares, talvez um melhor conhecimento de todas as indicações, contraindicações, complicações, técnicas de suporte, monitorização e aparelhos de arrefecimento disponíveis, associadas a evidências recentes, sejam fatores preponderantes para a globalização da terapêutica, com resultados positivos futuros.

**Palavras-chave:** hipotermia terapêutica, paragem cardíaca

## Introdução

Por ano mais de 300.000 pessoas nos EUA [1-4] e igual número na Europa desenvolvem paragem cardíaca (PC). [4] A Incidência de PC extra-hospitalar é 35,7-128,3 por 100.000 habitantes, com uma média de 62 casos por ano. [2-4] A ressuscitação é realizada em cerca de 100.000 das paragens, sendo que 40.000 (menos de metade) [1, 4] sobrevivem até à admissão hospitalar. [1]

O prognóstico dos sobreviventes é incerto. [1] Consequências graves como lesão cerebral (principal causa de morte pós PC) [1, 3], disfunção miocárdica, isquémia sistémica, lesão de reperfusão e problemas relacionados com a doença de base que desencadeou a PC limitam a evolução clínica. Considerando este conjunto de efeitos como a “síndrome pós paragem cardíaca” compreende-se que somente um terço dos doentes admitidos em hospital sobrevive para ter alta. Oitenta por cento dos doentes permanecem em coma por mais de 1 hora pós ressuscitação, contudo menos de 50% apresentam uma boa recuperação neurológica, definida como uma avaliação na escala de Categoria de Desempenho Cerebral ou *Cerebral Performance Category* (CPC) de 1 ou 2 no exame neurológico. [1] A *Cerebral Performance Category* avalia numa escala de 1 a 5 a capacidade neurológica, sendo que, a categoria 1 indica um bom desempenho cerebral (o doente está consciente e tem uma função cerebral normal), a CPC 2 indica incapacidade moderada (doente está consciente e tem uma função cerebral suficiente para viver de forma independente e realizar trabalho em tempo parcial), a CPC 3 indica incapacidade cerebral severa (doente está consciente mas dependente de terceiros para as atividades da vida diária, devido a uma função cerebral debilitada), a CPC 4 indica coma ou estado vegetativo e a CPC 5 morte cerebral. [1]

Segundo vários serviços de emergência médica americanos e europeus, a evolução nos cuidados de reanimação, na última década, associou-se ao aumento das taxas de sobrevivência nos doentes pós paragem cardíaca. Os fatores responsáveis pela diminuição da mortalidade relacionam-se com a desfibrilação rápida, o reconhecimento precoce de PCR, a qualidade dos

métodos de ressuscitação e melhoria dos cuidados pós-ressuscitação, de salientar a cateterização e hipotermia terapêutica. [5]

O efeito da hipotermia é estudado pelos clínicos há milhares de anos. [6] Desde Hipócrates, passando pelas conquistas napoleônicas até aos dias de hoje, a hipotermia tem sido investigada como terapêutica e aplicada em diferentes áreas. [6, 7]

Dois grandes estudos prospetivos realizados em 2002 compararam os sobreviventes de paragem cardíaca extra-hospitalar tratados com Hipotermia Terapêutica (HT) em oposição com o tratamento convencional em normotermia. [7-9] Um englobou 9 centros em 5 países europeus, o outro 4 hospitais em Melbourne, Austrália. [6, 8] Ambos evidenciaram proteção neurológica significativa em doentes sujeitos a anóxia cerebral associada a paragem cardíaca em meio extra-hospitalar, aumentando a sobrevivência e os resultados clínicos favoráveis (recuperação neurológica). [7]

Baseando-se nos 2 ensaios clínicos a *European Resuscitation Council* (ERC), em associação com o *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) e a *American Heart Association* (AHA) recomenda a hipotermia terapêutica para tratamento de doentes inconscientes com retorno de circulação espontânea (RCE) pós paragem cardíaca (PC) extra-hospitalar, cujo ritmo inicial seja Fibrilhação Ventricular (FV) (podendo ser benéfica noutros ritmos como Taquicardia Ventricular sem pulso (TVSP) ou assistolia). [7, 9, 10]

A instituição da HT tem sido lenta mesmo depois das recomendações e dos benefícios comprovados pela investigação. [4]

Conceitos da ciência básica e translacional são indispensáveis para compreender todo o potencial e complicações da HT.[2] As evidências sobre o momento e métodos ideais para a indução da hipotermia [4, 11], a temperatura e tempo de manutenção adequados, a velocidade de reaquecimento e o seu efeito sobre os resultados neurológicos [4], tal como a monitorização adequada da temperatura [11] e o prognóstico (compreendendo o seu efeito na sobrevivência e resultados neurológicos) [2] ainda são insuficientes. [2, 4, 11]

A HT é um processo complexo [6], que necessita de informação organizada e esclarecida à luz das evidências atuais. O trabalho realizado tem como objetivo apresentar as recomendações atuais (indicações e contra-indicações), os conhecimentos fisiológicos relacionados com a hipotermia, as evidências recentes dos resultados obtidos com HT (de acordo com os efeitos nas diferentes etiologias e condições de paragem cardíaca), a influência das variáveis da terapêutica sobre os resultados finais e o prognóstico, as indicações e informações sobre as diferentes fases (fase de indução, manutenção e reaquecimento), os métodos de arrefecimento e monitorização existentes, tal como, organizar e compreender as complicações da hipotermia terapêutica (e as formas de prevenir e tratar), conhecer o tratamento de suporte geralmente aplicado (e adaptado a determinadas situações) e dar a conhecer as sugestões apresentadas em diferentes protocolos e estudos existentes de forma facilitar a elaboração de um futuro protocolo.

Pretende-se apresentar recomendações e evidências atuais que poderão ser exploradas, para que no futuro seja possível implementar a HT no sistema de cuidados de doentes pós-PC de forma organizada e adequada.

## **Materiais e Métodos**

A pesquisa foi realizada recorrendo à base de dados da *Pubmed*. Foram selecionados artigos de 2009 até 2015, com algumas exceções quando estas se mostraram indicadas (obtenção de dados históricos ou fisiológicos imutáveis). Os termos introduzidos no motor de busca para a pesquisa pretendida foram : “therapeutic hypothermia”, “cooling methods”, “complications of hypothermia”, “pathophysiology”, “protocol and hypothermia”, “Inhospital hypothermia” e “hypothermia in cardiac arrest”.

Recorreu-se à base de dados do Medscape.

O resultado final foi obtido após uma leitura cuidadosa dos artigos recolhidos. Salientando os que apresentavam estudos atuais ou revisões atualizadas.



Para a realização da bibliografia foi usado o programa EndNote7.

## **História evolutiva e definição atual**

O efeito da hipotermia é estudado pelos clínicos há milhares de anos. Hipócrates defendia o condicionamento com gelo ou neve de doentes em hemorragia. Na época de Alexandre o Grande, os efeitos deletérios (como a gangrena) eram conhecidos por dificultar a progressão no campo de batalha durante o Inverno. [6]

A utilização das baixas temperaturas na clínica moderna apresenta cerca de 200 anos.[6, 7] Em 1803, os russos condicionavam em neve doentes em paragem cardíaca, esperando um retorno da circulação espontânea. No decurso das conquistas napoleónicas, o cirurgião Barão Dominique Jean Larrey concluiu que os tecidos hipotérmicos, reaquecidos adequadamente recuperavam, utilizando a hipotermia na tentativa de preservar membros lesados e também anestésiar durante amputações. [6, 7] Todavia, o primeiro registo clínico da utilização terapêutica da hipotermia remonta de 1937, quando Fay reduziu a temperatura de uma mulher a 32°C por 24h na tentativa de interromper a progressão tumoral. [7] Anos mais tarde, Fay estudou os efeitos anestésicos em doentes oncológicos e a utilidade em doentes febris com lesão cefálica severa. Com o apoio de Smith, Fay realizou um estudo, em 1941, que concluiu haver benefício na recuperação do estado de consciência de doentes com lesão cerebral. [7]

Nos anos 50, múltiplos estudos em animais demonstraram o benefício da hipotermia, evidenciando diminuição da taxa metabólica e do consumo de oxigénio. [11] O arrefecimento corporal moderado (28°-32°C) pré paragem cardíaca foi implementado com sucesso em cirurgias cardiotorácicas, reduzindo a lesão cerebral isquémica. [6] Bigelow e McBirnie realçaram os benefícios cerebrais durante a cirurgia cardíaca. [7] Mais tarde, Rosomoff e colaboradores demonstraram a relação direta entre a pressão intracraniana e a

temperatura corporal. Por volta de 1959, com os dados favoráveis obtidos até à data, os neurocirurgiões iniciaram a aplicação regular da hipotermia durante a reparação de aneurismas cerebrais e de lesões do sistema nervoso central. [7]

Benson, professor de Anestesia, estudou a aplicação da hipotermia terapêutica em doentes em paragem cardíaca, observando melhoria na taxa de sobrevivência. [7]

A descoberta desta terapêutica foi acompanhada da evidência de complicações importantes. [7] Pool e Kessler descobriram que a irritabilidade cardíaca e a fibrilhação ventricular estavam associadas a hipotermia profunda (inferior a 30°C). DeGuzman e colaboradores, no ano de 1962, descobriram a relação da hipotermia e com as complicações pulmonares (por exemplo, a pneumonia). [7] A acidose metabólica apresentou-se a complicação metabólica de maior relevância. [7] As lesões cutâneas estavam associadas a métodos de arrefecimento de superfície (banhos gelados, bolsas de gelo entre outros). [7] A inexistência dos Cuidados Intensivos atuais dificultou a aplicação prática, afastando os clínicos desta área terapêutica. [7, 11]

Durante um período de 36 anos (1960 a 1996), as publicações na matéria foram escassas e a técnica raramente usada. [7, 11] Contudo, alguns estudos, como o de Safar e Leonov em modelos animais, mostraram evidências positivas na sobrevivência e estado neurológico final em situação de pós-paragem cardíaca. [7, 11]

Os efeitos neuroprotectores continuaram a atrair cientistas. Os estudos mostraram as vantagens no prognóstico sem complicações major. A hipotermia terapêutica apresentou-se como segura e aplicável. [7]

Em 1999, uma esquiadora de 29 anos sofreu um acidente e ficou subterrada em neve, permanecendo cerca de 3 horas com redução do fluxo sanguíneo ou mesmo ausência dele. [7] Na hora da ressuscitação a doente apresentava uma temperatura corporal de 13.7°C, a mais baixa alguma vez registada num sobrevivente de paragem cardíaca prolongada.

[7]Posteriormente a todo o processo de tratamento e reabilitação a doente recuperou as suas capacidades na totalidade. [7]

A grande evolução da hipotermia terapêutica aconteceu em 2002. [6, 8] Dois grandes estudos prospetivos, randomizados e controlados foram publicados, demonstrando uma proteção neurológica significativa em doentes sujeitos a anoxia cerebral associada a paragem cardíaca fora do estabelecimento hospitalar. [6-8, 12]

Na Europa, o estudo conduzido por Holzer e colaboradores foi randomizado, multicêntrico e cego, englobou 275 doentes em coma (escala de Glasgow inferior a 8 em normotermia e 3 a 4 em hipotermia) pós paragem cardíaca extra-hospitalar associada a fibrilhação ventricular. [7, 8, 10, 12] A temperatura alvo atingida no estudo foi 32-34°C durante 24h, com um aparelho de circulação de ar frio e bolsas de gelo. Os doentes cuja ressuscitação foi iniciada até aos 15 minutos pós colapso e menos de 60 minutos até ao RCE foram submetidos a HT. [7, 8, 10] O grupo tratado com hipotermia apresentou 55% de resultados neurológicos favoráveis (CPC de 1 ou 2) em comparação com 39% do grupo controlo [7, 8, 12], demonstrando um NNT (*number need to treat*) de 6 comparativamente a 7 na normotermia. [4, 8, 12] O NNT representa o número de doentes necessários tratar, neste caso com HT, para salvar uma vida. [12] No grupo tratado com HT, a mortalidade aos 6 meses era de 41% comparativamente a 55% do grupo tratado em normotermia. [8, 12]

O ensaio clínico australiano citado por Feitosa-Filho, Alzaga e Nolan [7, 8, 12] era pseudo-randomizado, com participação de quatro departamentos de emergência, no entanto não era um estudo cego. A condição clínica responsável pela paragem cardíaca era idêntica à europeia. [7, 8, 12] A temperatura alvo foi de 33°C por 12 horas com bolsas de gelo. A evolução neurológica favorável foi observada em 49% dos doentes tratados com hipotermia, em comparação com 26% do grupo tratado em normotermia, à data da alta clínica. [7, 8, 12] Com NNT apresentado foi de 4, comparativamente com 6 da normotermia [8], com mortalidade de 51% contra 68% em doentes tratados com normotermia. [8]

Em ambos os estudos foram excluídos doentes com PC de etiologia não cardíaca e com choque grave. [8, 12]

Baseando-se nos 2 ensaios clínicos anteriores a AHA e o ERC, em associação com o ILCOR recomenda HT (arrefecimento até 32°C a 34°C durante 12 a 24 horas) a adultos inconscientes, pós PC com FV, fora do hospital e com RCE (evidência de classe I) [9, 10, 13], assumindo possíveis benefícios em PC em meio hospitalar e/ou com outros ritmos, como TVSP ou assistolia (evidência de classe IIb) e aconselhar o evitamento do reaquecimento em doentes espontaneamente hipotérmicos (superior a 32°C) pós ressuscitação de PC durante as 48 horas depois do RCE. [9, 10, 13]

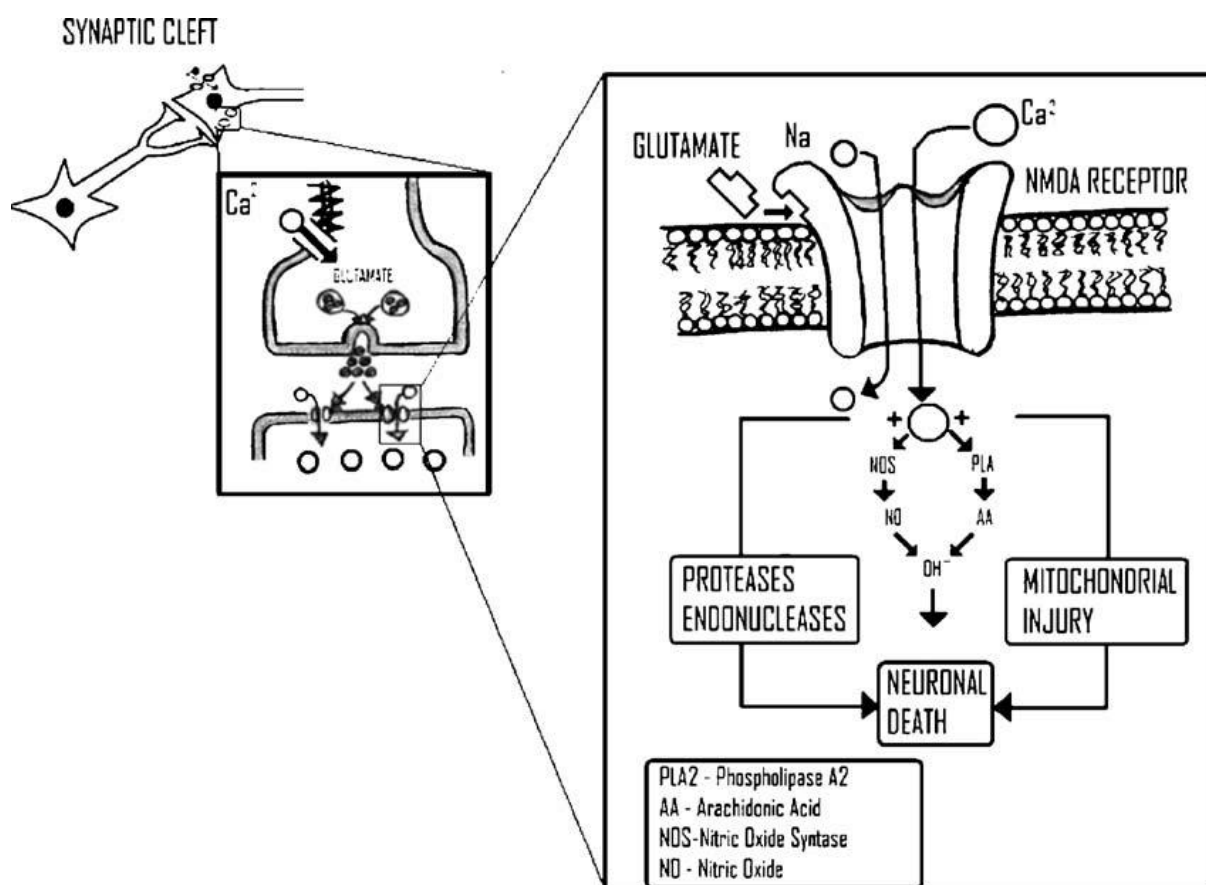
### **Fisiopatologia da Hipotermia**

Na hipotermia vários mecanismos estão envolvidos na evolução neurológica favorável pós isquémica. [1, 6-8, 11] Todavia, é necessário um estudo mais detalhado e aprofundado para melhor compreensão. [7, 8, 11]

Resumidamente, há 3 fases na lesão cerebral hipóxica: a precoce, intermédia e a tardia. [3] Na fase precoce há ausência de fluxo sanguíneo, no entanto o consumo energético, de oxigénio e de glucose continua. [3] A fase intermédia liberta aminoácidos excitatórios (como o glutamato) a nível cerebral e ativa as cascatas citotóxicas (com produção de óxido nítrico e radicais livres durante horas pós evento). [3] Na fase tardia, as lesões podem ocorrer até mais de 24 horas pós paragem e incluem a disrupção da barreira hemato-encefálica, o aumento do edema cerebral e a morte neuronal. [3] Os efeitos protetores da HT podem basear-se nos seus efeitos fisiológicos, como redução do metabolismo cerebral, redução da produção de radicais livres de oxigénio, inibição da libertação de aminoácidos excitatórios, atenuação da resposta imune durante a reperfusão e bloqueio da apoptose, mas não só. [3]

O armazenamento de oxigénio a nível cerebral é pequeno, sendo que durante a fase isquémica se esgota em 20 segundos. [1, 11] Cinco minutos sem fluxo sanguíneo adequado

resulta em lesão cerebral irreversível [7] , que se segue à depleção da adenosina-trifosfato



**Figura 1-** Fisiopatologia da lesão cerebral a nível celular. Adaptado de: Alzaga, A.G., M.

Cerdan, and J. Varon, Therapeutic hypothermia. Resuscitation, 2006. 70(3): p. 369-80.

(ATP) [3, 7, 11] e da glicose cerebral. [3, 11] O esgotar das reservas energéticas conduz à falência das bombas iónicas dependentes de ATP ( $Na^+,K^+$ -ATPase) [3, 7, 11]. A falência vai resultar no desequilíbrio do sódio celular, despolarização neuronal e excitotoxicidade (por libertação de glutamato e outros aminoácidos excitatórios) [1, 3, 7] e, finalmente, influxo de cálcio, estimulado durante a fase excitatória (fig.1) [3]. Ocorre acidose intra e extracelular. [3] Esgotado o ATP ou o oxigénio entra em falência a regulação dos movimentos transmembranares. [3] Fisiologicamente resulta em edema [3] e morte cerebral.[1, 3, 7, 11].

A nível neuronal, a isquémia conduz à perda do gradiente eletroquímico transmembranar [12], falência da transmissão sináptica, da condução axonal e do potencial de ação. [1, 6] A sensibilidade isquémica é variável de acordo com o tecido afetado.[6] O

hipocampo, o neocortex, o cerebelo, o corpo estriado e o tálamo são as regiões mais vulneráveis aos fenômenos isquêmicos. [11]

Os mecanismos de lesão isquêmica são exacerbados em temperaturas superiores a 37°C. [7]

A lesão neuronal induzida pela isquemia é ampliada após reperfusão tecidual [1, 3, 6, 11], após reintrodução brusca de oxigênio nos tecidos. [3, 6]

Na reperfusão há inicialmente falência da microcirculação cerebral associada a hiperemia global transitória (paralisia vasomotora) e, posteriormente, hipoperfusão global prolongada e multifocal. [1] Os estados de perfusão lenta podem danificar a barreira hematoencefálica, agravando o edema cerebral e conseqüentemente a lesão.[6] Durante a reperfusão há ainda formação de radicais livres de oxigênio [1, 3]; estes compostos muito agressivos condicionam numerosas lesões por peroxidação nas membranas lipídicas neuronais, nas proteínas e no ADN. [3] Todos os mecanismos de defesa contra estes fenômenos são superados e atingem um pico máximo de agressividade às 16h pós reperfusão.[3] O principal organelo afetado é a mitocôndria. [3, 11] A disfunção mitocondrial ocorre por translocação do citocromo c para o citosol. [3]

O conjunto de modificações que ocorrem, tanto na isquemia como na reperfusão, desencadeia a ativação da cascata inflamatória [1, 3, 6, 7, 11] que prolonga a lesão desde horas a dias (3 dias). [1, 3, 7] O mecanismo responsável depende da produção de radicais livres, óxido nítrico, catecolaminas, mediadores pró-inflamatórios (fator de necrose tumoral  $\alpha$ , oncogene KC, interleucinas-1, -2, -10 ) [3, 11] e libertação de cálcio. [11] A ativação do endotélio pela inflamação é seguida pela infiltração leucocitária da barreira-hematoencefálica (BHE) lesando o tecido cerebral. [1, 3] A quimiotaxia de neutrófilos e monócitos resulta da ativação do complemento. [1] O pico da resposta inflamatória ocorre 1 hora após o início da inflamação e pode persistir por 5 dias. A resposta inflamatória, que é um fenômeno fisiológico de defesa do organismo pode, em situação de "provocação" exagerada, ter uma hiper resposta

que passa a ser nefasta para a normal fisiologia dos diversos sistemas.[3] Ainda outros mecanismos complexos estão envolvidos na ativação da morte celular e da inflamação tecidual, como a permeabilidade mitocondrial, a alteração da expressão génica, a migração proteica e a destruição das membranas celulares. [6]

A integridade da BHE é destruída pela diminuição da fluidez e da estrutura membranar, e aumento da permeabilidade vascular cerebral. O edema cerebral agrava com a lesão da barreira. [6]

A lesão isquémica e de reperfusão leva à morte celular de duas formas: necrose (não dependente de ATP) ou apoptose (dependente de ATP). [1, 3, 6] A disfunção do metabolismo energético, mitocondrial e a libertação de caspases resulta em apoptose. [3]

A hipotermia ligeira (que se situa entre os 34°C e os 36°C [7]) apresenta efeitos protetores. [1]

A taxa metabólica dependente de oxigénio reduz cerca de 6-7% por cada 1°C de redução da temperatura central. [3, 8, 10, 11] O consumo de oxigénio depende do metabolismo, ou seja, reduz com a hipotermia.[6, 7] Todavia a redução metabólica não parece ser o único fator responsável pelos efeitos benéficos da terapia. [1, 3]

Durante a hipotermia há desvia para a esquerda da curva de dissociação da oxihemoglobina, que acompanha a diminuição da necessidade de oxigénio e pode elevar as concentrações de oxigénio séricas.[14]

O início do arrefecimento é um fator importante para o efeito da hipotermia. [6] Para que a mitocôndria sofra os efeitos positivos da hipotermia terapêutica é necessário que o arrefecimento tenha início durante a isquémia e atinja os valores pretendidos antes da reperfusão. [6] Com o arrefecimento celular, a migração do citocromo c para o citosol é diminuída. [3]

Em temperaturas terapêuticas há estabilização da entrada de cálcio (com diminuição do excesso intracelular [1] ) e diminuição da síntese e libertação de glutamato [1, 6, 7], o que

reduz os mecanismos neurotóxicos induzidos pela isquemia e pela reperfusão. [6] A disrupção da BHE é interrompida e previne a morte celular. [3, 6] A diminuição da dopamina induzida pela hipotermia terapêutica, associada ao aumento do fator neurotrófico, reforça a queda dos níveis de glutamato. [7]

O metabolismo e a necessidade de oxigênio reduzidos pela hipotermia, associados a ATP celular aceitável, apresentam-se como um dos responsáveis pelos efeitos benéficos da terapia. A hipotermia reduz a produção de radicais livres [1, 3, 6, 7, 11] e otimiza a regulação iônica, promovendo um controle do pH [6] (reduz a acidose intracelular). [7] O stress oxidativo e a peroxidação lipídica são atenuados pela hipotermia. [1, 3] A morte celular e a sinalização inflamatória são vias inibidas nos mesmos níveis de temperatura. [6]

A imunidade celular (principalmente dos neutrófilos e macrófagos) diminui com temperaturas inferiores a 35°C, reforçando a modulação inflamatória. [7] A redução da formação de óxido nítrico e leucotrienos modula a inflamação. [3]

Os tecidos hipotérmicos resistem melhor à anóxia resultante de hipoperfusão tecidual. Em temperaturas terapêuticas há aumento do fluxo sanguíneo nas áreas isquêmicas e diminuição da pressão intracraniana. [7] Estudos realizados por Hachimi-Idrissi em animais concluíram que a aplicação de hipotermia ligeira resulta também na redução da lesão cerebral, da isquemia neuronal e dos processos neurotóxicos (a nível do estriado, com regulação da libertação de glutamato e dopamina e apresenta a diminuição da proliferação da astroglia). [7]

A HT limita a apoptose por outros mecanismos mais específicos como a indução do fator anti-apoptótico Bcl-2 e supressão do pró-apoptótico BAX. [1, 3] Há inativação das caspases a baixas temperaturas, controlando a apoptose. [3]

A nível cardiovascular, a hipotermia reduz a frequência cardíaca e aumenta a resistência vascular sistémica (por vasoconstrição hipotérmica) [7, 14], mantendo o volume de ejeção e a pressão arterial média. [7] As alterações observadas reduzem o débito cardíaco. [14] A frequência respiratória diminuiu, seguida da manutenção do dióxido de carbono sérico



(por redução da produção). [7, 14] Há redução da velocidade do sistema condutor cardíaco, o que resulta no aumento dos intervalos PR, QRS e QT. [14] Apesar das alterações observadas o doente permanece hemodinamicamente estável. As ondas de Osborne ou J são alterações comuns (deflexão positiva entre o QRS e o segmento ST). [14]

Durante estados hipotérmicos, o potássio migra para o interior da célula podendo causar estados de hipocaliémia. A correção deve ser realizada cautelosamente de forma a evitar a hipercaliémia durante o reaquecimento. [7] A fosfatémia cai durante a terapêutica. [7] Resumidamente, há distúrbios do sódio, potássio, cálcio, magnésio e fosfato séricos, que revertem durante o reaquecimento. [7]

A nível renal há aumento da diurese durante a hipotermia, porque se verifica uma redução da reabsorção de solutos no ramo ascendente da ansa de Henle. [11] Estados hipotérmicos reduzem a hormona antidiurética. [11]

O equilíbrio ácido base está alterado durante a hipotermia. [7] A solubilidade gasosa aumenta à medida que a temperatura diminui. [7] Sendo que, as gasometrias devem ser cautelosamente avaliadas. A adição de dióxido de carbono para corrigir o pH pode ajudar a proteger o cérebro da isquémia e do edema. [7]

A nível gastroenterológico há diminuição da motilidade gastrointestinal e redução da libertação de insulina pelo pâncreas (que pode causar hiperglicémia que deve ser controlada). [7]

Hematologicamente há aumento do hematócrito (resultante da diurese aumentada e migração de fluídos do espaço intravascular) cerca de 2% por cada 1°C que a temperatura diminui. [11]

O risco hemorrágico aumenta por diminuição do número e função plaquetar. [7, 11] A trombocitopenia é uma condição fisiológica rara, mais comum no sobrearrefecimento (em temperaturas inferiores a 32°C). [11] Há redução da atividade enzimática das vias intrínseca e extrínseca da coagulação. [11]

Na tabela 1 estão sintetizadas algumas alterações fisiológicas.

**Tabela 1.** Efeitos Fisiológicos comuns durante a Hipotermia.

<b>Sistema do organismo</b>	<b>Efeito fisiológico</b>
Sistémico	Diminuição das necessidades metabólicas Diminuição da produção de CO <sub>2</sub> Diminuição do consumo de O <sub>2</sub>
Neurológico	Diminuição do metabolismo cerebral Diminuição da pressão intracraniana Diminuição do estado de consciência
Cardiovascular	Taquicardia (transitória durante a fase de indução) Bradicardia Hipertensão Prolongamento do intervalo PR, QRS e QT Disritmias Diminuição do débito cardíaco Aumento da pressão venosa central
Gastrointestinal	Diminuição da motilidade
Geniturinário	Débito urinário aumentado
Endócrino	Resistência à insulina
Imunitário	Supressão da inflamação Supressão da imunidade celular

Adaptado de: Kupchik, N.L., *Development and implementation of a therapeutic hypothermia protocol*. Crit Care Med, 2009. 37(7 Suppl): p. S279-84.

## **Evidências Atuais**

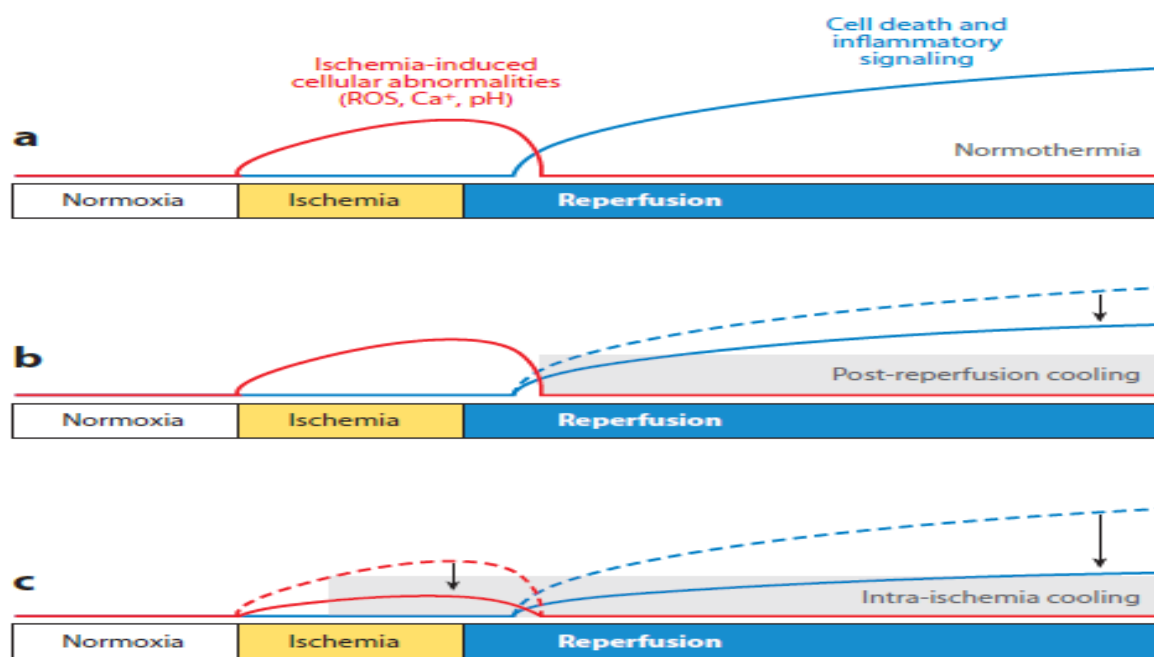
A evolução das técnicas de ressuscitação e de suporte não melhoram por si os resultados neurológicos. A HT é a única terapêutica com evidências na diminuição da taxa de mortalidade e melhoria das capacidades neurológicas em doentes pós PC. [15]

Nas recomendações atuais da ILCOR, de 2010 [13, 16], é recomendado que os doentes adultos (que não respondam a ordens verbais) e que tenham RCE pós-PC com FV fora do hospital, sejam arrefecidos até aos 32-34°C por 12 a 24 horas. [8-10, 12, 13, 17] Referindo que ritmos não desfibrilháveis ou em PC em meio hospitalar podem beneficiar de HT. [9, 10, 12, 13, 17] E que embora evidência limitada, a intervenção coronária percutânea é executável, segura e associada à melhoria dos resultados. [9, 10, 13] Desde 2002, com os dois grandes estudos realizados, seguidos de recomendações da ILCOR em 2003 e a revisão e reforço das mesmas em 2005 pela AHA [17] e pela ERC, hospitais por toda a América e Europa tornaram-na um cuidado principal para doentes pós paragem cardíaca. [6, 17] Dados holandeses e ingleses documentam o uso rotineiro em cuidados intensivos que chega aos 92% e 85,6% respetivamente, em doentes pós paragem cardiopulmonar. [6, 17]

Os resultados dos estudos mais recentes têm corroborado os dois grandes estudos realizados em 2002. [1, 4, 6, 15] Os benefícios são semelhantes e o NNT da HT, nos estudos realizados até ao momento, situa-se nos 6. [4, 12] Os doentes tratados com hipotermia necessitam de internamentos mais curtos na UCI. [12] O tempo necessário de ventilação mecânica é inferior comparativamente com os doentes tratados em normotermia. [12] A evolução neurológica no 1º ano apresentara-se positiva. [12]

Os estudos sugerem que a HT deve ser iniciada precocemente. [18, 19] O estudo dos benefícios da hipotermia fora do ambiente hospitalar e o mais precocemente possível, realizado pela equipa de Bernard, apresentou-se segura. [6, 11, 20] O estudo foi interrompido só por desconhecimento de questões práticas: momento exato da indução da hipotermia pelos paramédicos e temperatura exata do fluido administrado. [11, 20] Uma revisão realizada em

2011 demonstrou um aumento em 20% da mortalidade por cada hora de atraso no início da hipotermia. [18] Dados confirmados em 2012 revelaram deterioração dos resultados neurológicos quando havia atraso no início e no atingimento da temperatura alvo.[18] No entanto evidências demonstram que doentes com declínio rápido da temperatura apresentam resultados neurológicos negativos. [21] Teoricamente indica um insulto isquêmico mais severo que afetou o centro termorregulador. [21] É necessário compreender até que ponto a velocidade de arrefecimento influencia os resultados neurológicos, de forma a controlar a taxa de arrefecimento. [21] Estudos pontuais demonstram que a indução da hipotermia até às 12 horas pós PC apresenta benefícios neurológicos.[19] Na figura 2 está representado de forma esquemática o benefício conseguido de acordo com o momento do início da terapêutica.



**Figura 2-** Ilustração esquemática dos efeitos da hipotermia de acordo com o momento de início. Adaptado de: Lampe, J.W. and L.B. Becker, State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med*, 2011. 62: p. 79-93.

Desde 2002 com os dois grandes estudos realizados, as evidências suportam a melhoria dos resultados neurológicos. [22, 23] Bro-Jeppesen avaliou a função cognitiva e a

qualidade de vida em doentes comatosos pós PC fora do meio hospitalar, tratados convencionalmente ou com HT, de Junho de 2004 a Maio de 2006. [22] A população em estudo foi avaliada recorrendo à CPC à data da alta, ao *Mini Mental State Examination* e ao questionário *short form 36*, posteriormente. [22] Os doentes tratados com HT apresentaram uma melhoria da função cerebral e da sobrevivência, no momento da alta. [22] Contudo, as melhorias da qualidade de vida foram pouco significativas em ambos os grupos. [22] Embora com melhoria, a sobrevivência, a qualidade de vida e a função neurológica não apresentam resultados significativos no seguimento posterior (até aos 30 meses). [22] O autor refere dificuldade na realização do estudo por falta de adesão dos doentes no seguimento e comenta a dificuldade de investigações futuras por questões éticas. [22] Outros estudos, como o de Dragancea, embora não foquem o seu objetivo de estudo nos efeitos neurológicos reforçam a melhoria da capacidade neurológica pelos resultados obtidos. [23]

O estudo PRINCE (Eficácia do Arrefecimento Intranasal Pré-RCE) observou que o arrefecimento durante a paragem cardíaca é seguro e reduz o tempo de arrefecimento. [6] A sobrevivência não era o objetivo de estudo, no entanto apresentou-se superior para a paragem cardíaca com FV e nos doentes abordados nos primeiros 10 minutos. [6] Estudos em animais apoiam o arrefecimento antes do RCE, podendo mesmo a ressuscitação ser adiada 90 segundos até ao arrefecimento. [6] Nos casos em que é necessário reperfusão, o arrefecimento prévio mostrou-se protetor. [6]

Hachimi-Idrissi e a sua equipa conduziram um estudo de indução de hipotermia com capacete específico para o arrefecimento da zona da cabeça e pescoço até atingir os 34°C. [11] Foram estudados doentes que apresentaram paragem cardíaca pós atividade elétrica sem pulso ou assistolia de presumível origem cardíaca. [11] Os resultados revelaram saturação do oxigénio venoso central mais elevado, concentração de lactato arterial significativamente mais baixo e a taxa de extração de oxigénio igualmente baixa. [11]

Oddo e equipa englobaram no estudo que realizaram doentes pós paragem cardíaca extra-hospitalar com FV, assistolia e atividade elétrica sem pulso, obtendo 55,8% de resultados neurológicos favoráveis na Categoria de Performance Cerebral de Glasgow-Pittsburgh (CPC 1 ou 2), em oposição aos que foram tratados em normotermia com 25,6%. [11]

A hipotermia ligeira prolongada é a terapêutica com mais evidências neuroprotetoras. [6]

As evidências sugerem que a eficácia da HT diminui nos primeiros minutos pós RCE e depois estabiliza por várias horas. [6] A neuroprotecção mais eficaz ocorre na hipotermia intra isquémica (figura 2). [6] No entanto, a hipotermia prolongada induzida na fase de reperfusão não parece ser influenciada pelo momento de início (ou seja, a indução 1 hora ou 4 horas depois apresentam resultados neurológicos idênticos). [6] Estudos realizados na perspectiva de demonstrar a importância da hipotermia sobre a reperfusão falharam (a reperfusão em situações de isquémia do miocárdio continua a atitude fundamental). [6]

Os estudos feitos até agora não mostram uma correlação significativa entre a temperatura e a clínica. Contudo, nos modelos animais temperatura moderada a 30°C apresentam melhores resultados neurológicos que a hipotermia ligeira a 34°C. [6] Embora haja pouca evidência que 34°C seja a temperatura ideal, é igualmente escassa a evidência que a temperatura deva ser outra. [6]

A lesão isquémica e de reperfusão não está totalmente esclarecida. [6] Há razões para pensar que o tempo de hipotermia e a taxa de reaquecimento são importantes para os resultados finais. [6] Barão Larrey, durante as conquistas napoleónicas, observou que a lesão provocada pelo frio está mais relacionada com a velocidade de reaquecimento e não com a gravidade da hipotermia (atualmente conhece-se a influencia do aumento de shunts capilares pós-reperfusão). [6]

A temperatura alvo não é atingida com frequência (cerca de 14%), apontam os estudos de 2002 [25] e os dados atuais [26], facto que pode anular os efeitos benéficos pretendidos. [26] Um estudo realizado em 2006 demonstra que o sobrearrefecimento é comum e perigoso. [25]

Os estudos recomendam o início da indução hipotérmica o mais precocemente possível. [1, 3, 16] Contudo Kim e equipa não encontraram diferenças significativas na sobrevivência dos doentes arrefecidos antes da admissão hospitalar e os doentes arrefecidos em meio intra-hospitalar. [26] Contudo noutro estudo foi observada melhoria da taxa de RCE e da admissão hospitalar de doentes vivos pós-paragem cardíaca. [26] Em meio intra-hospitalar só 13% receberam terapêutica hipotérmica, não se observando melhoria da taxa de sobrevivida. [26]

As recomendações atuais aplicam-se aos eventos extra-hospitalares [9, 10, 13, 25] , o mesmo se observa com a maioria dos estudos realizados. [25] A HT pós paragem cardíaca intra-hospitalar é usada raramente. [25] Contudo, há estudos que comprovam o aumento da sobrevivência pós PC intra-hospitalar em 22,3%. [12, 15] Mikkelsen examinou o uso e a evolução da HT pós paragem cardíaca em meio hospitalar, entre 2003 a 2009. [25] No decorrer do estudo, a taxa de início de HT aumentou de 0,7% a 3,3%. [25] A temperatura alvo não foi frequentemente, contudo a taxa de sobrevivência da população em estudo foi de 32,8%. [25] Os fatores associados ao início da HT intra-hospitalar, atualmente, são: doentes jovens, fora da UCI, durante os dias úteis da semana, PC de 6-60 minutos, presença de ritmos fibriláveis e dentro de hospitais com vertente académica incorporada. [25] PC de etiologias desconhecidas não beneficiam frequentemente da HT. [25]

Dois pequenos estudos não demonstraram melhoria nos resultados obtidos em PC intra-hospitalar. [25] Contrastando com um estudo multicêntrico recente (*Dutch National Intensive Care Evaluation Database*) que demonstra redução da mortalidade. [25]

Os ritmos não desfibrilháveis estão relacionados com pior prognóstico a curto e a longo prazo, mesmo em doentes tratados com hipotermia.[27], dizem Bro-jepesen [22, 27], Rosetti e Cronberg, após verificarem um CPC desfavorável em doentes tratados com HT em ritmos não desfibrilháveis. [27] A HT apresentou-se benéfica em sobreviventes pós paragem cardíaca com FV e mais recentemente em TV. [27] As hipóteses atuais apontam para piores resultados neurológicos nos ritmos não desfibrilháveis comparativamente aos ritmos fibrilháveis. [27] Terman e o seu grupo de estudo observou melhoria dos resultados neurológicos (na alta e seguimento até 1 ano) em doentes com PC pós ritmos desfibrilháveis e não desfibrilháveis; no entanto a melhoria no segundo grupo não foi significativa depois de eliminar os vieses de investigação. [27] Dois estudos piloto aleatorizados, que incluíram doentes com ritmos não desfibrilháveis tratados com HT, estimam um risco relativo de 0,85 para a mortalidade aos 6 meses, comparativamente aos não tratados com HT. [27] Dez estudos observacionais sugerem um risco relativo de mortalidade de 0,84 e 0,93 para a mortalidade e os resultados neurológicos desfavoráveis, ambos favorecendo a hipotermia em ritmos não desfibrilháveis. [27] São necessários estudos de maiores dimensões para comprovar o efeito benéfico noutros ritmos e de forma mantida no tempo. [27]

De acordo com o estudo realizado pela equipa de Dragancea, as causas de morte dos doentes submetidos a HT estão divididas em três grupos: neurológicas (enfarte cerebral expansivo ou hemorragia intracraniana que condiciona a interrupção da terapêutica de suporte de vida ou o diagnóstico de morte cerebral), cardíacas (falência hemodinâmica, mesmo sob o efeito de fármacos vasoativos ou suporte mecânico, ou arritmia fatal de novo) e outras (sépsis, trauma e falência multiorgânica). [23] A principal etiologia identificada foi a neurológica (38% do total dos doentes), seguida pelas causas cardíacas e as outras. [23] Dentro das causas de morte neurológica, 31% morria após interrupção da terapêutica de suporte de vida (ITSAV). [23] A ITSAV consiste numa decisão clínica, após avaliação do estado neurológico. [23] Compreensão clara das causas de morte é necessária para definir adequadamente os



critérios de sucesso e insucesso da HT. [23, 28] Poucos estudos concretizam o pretendido. [23] Dragancea dá ênfase às características do prognóstico (momento ideal, métodos e validade) existente durante a HT. [23] Salientam os fracos resultados obtidos dos métodos de prognóstico atuais em doentes hipotérmicos. [23] Muitos estudos apresentam grande taxa de ITSV. [28] Os resultados demonstram que o prognóstico realizado às 72 horas, que resulta em ITSV, priva 36% dos sobreviventes que permanecem em coma, e tratados com HT, tenham a possibilidade de atingir os resultados neurológicos máximos [28], o que pode ser um fator viés de investigação futura. [23] Até ao momento, o investigador Nielson e os seus colaboradores referem que 26% das mortes observadas pós PC se devem a ITSV. [28] Até novas evidências, uma abordagem conservadora da ITSV é indicada. [28]

Em 2005 cerca de 50% dos doentes sujeitos a HT receberam um mau prognóstico neurológico. [2] O prognóstico na era hipotérmica é um fator importante nos resultados clínicos finais, influenciando o nível de cuidados prestados aos doentes. [2] Pouco é conhecido ao abordar qual o tempo ideal para avaliar o estado neurológico na era da HT. [2] Os guias de orientação da AHA e a ILCOR de 2010 suportam o atraso das atitudes prognósticas. [2] Perman et al realizou uma revisão retrospectiva, focando o momento do prognóstico neurológico sombrio, ou pobre, em doentes que receberam HT pós paragem cardíaca, nas 96 horas seguintes. [2] O mau prognóstico ocorreu precocemente durante o tratamento (indução, manutenção da hipotermia e reaquecimento) ou então nas 15 horas seguintes de normotermia em cerca de 57% dos doentes. [2] Em 25% dos doentes que receberam um prognóstico negativo precoce houve ITSV nas 72 horas pós paragem cardíaca. [2] Enquanto 21% dos doentes categorizados negativamente sobreviveram com recuperação neurológica favorável, e só 7% tiveram alta com resultados negativos. [2]

A melhoria da sobrevivência pode estar dependente de futuros guias de orientação prognóstica para os protocolos de HT. [2] As atuais não estão adaptadas para doentes em HT, pois os estudos realizados até ao momento só englobaram doentes tratados com a terapêutica

convencional. [2] No entanto, a Associação Americana de Neurologia propõe o adiamento do prognóstico para depois das 72 horas. [23, 28]

São necessários estudos para avaliar o momento ideal do prognóstico e a forma mais eficaz de o realizar. [2, 28] Especialistas recomendam o atraso do prognóstico, pois a alteração da farmacodinâmica, da farmacocinética e da fisiologia, durante a HT reduz a depuração de fármacos (sedantes e paralisantes), o que influencia o exame neurológico [2] e retarda a recuperação da consciência. [28] Mulder e equipa demonstraram que uma percentagem significativa de doentes com bons resultados neurológicos (38%) acorda depois das 72 horas. [28]

A tomografia cranioencefálica, enolase específica dos neurónios, potencial somatossensorial evocado, EEG e avaliação por um neurologista são possíveis modos de avaliar o prognóstico. [2] As evidências do momento ideal para o prognóstico neurológico são escassas. [2] Na era hipotérmica, Al Thenayan e equipa identificaram que a ausência de resposta corneana ao 3º dia era consistente como indicador de mau prognóstico, enquanto que a resposta motora deveria ser adiada para depois dos 6 dias para obter resultados idênticos. [2] Os estudos são consistentes em afirmar que o prognóstico em doentes submetidos a HT deve ser adiado para além das 72 horas pós paragem. [2, 28] O grupo de estudo de Yannopoulos, realçado por Friberg and Rundgren, refere que o prognóstico deve ser realizada pós 72 horas de normotermia e suportada com pelo menos um dos seguintes exames complementares: potencial somatossensorial evocado, enolase específica dos neurónios e EEG. [2] Rittenberger *et al* demonstrou que a ausência de reflexo pupilar e da córnea às 72 horas excluía qualquer hipótese de sobrevivência. [2]

O tempo ideal de hipotermia ainda não é totalmente conhecido, mas dados de investigação em animais referem que quanto maior a lesão, maior deverá ser o tempo da manutenção hipotérmica. [1]

Embora a evidência defenda uma taxa de reaquecimento lenta de forma a reduzir complicações[3, 9, 10, 13, 14], Bowes e a sua equipa não observaram diferenças significativas entre doentes aquecidos a uma taxa normal (inferior a 0,5°C por hora) e os aquecidos a alta velocidade (superior a 0,5°C por hora). [29] Neste trabalho de investigação, a febre, que geralmente está relacionada com mau prognóstico em doentes pós PC, não resultou em deterioração neurológica significativa na população em estudo. [29]

### **Arrefecimento e Reaquecimento**

A HT é dividida em três fases: indução, manutenção e reaquecimento. [3, 10, 16] A primeira é a fase de redução da temperatura corporal até à temperatura alvo. [3, 15, 16] A segunda é a fase mais longa, durando entre 12 horas a 24 horas [15, 16] e na qual o doente é mantido na temperatura pretendida. Finalmente, o reaquecimento tem como objetivo voltar à normotermia. [16]

Durante a fase de indução hipotérmica variáveis como o momento de início do arrefecimento, a temperatura alvo e a taxa de arrefecimento são importantes, todavia permanecem pouco exploradas. [1, 3, 4] Diversa informação clínica suporta o início mais precoce possível pós RCE. [1, 3, 18, 19] Se possível iniciar arrefecimento fora do hospital. [7] Estudos em animais demonstram maiores benefícios quando o arrefecimento ocorre antes da PC. [3] A performance total da terapêutica tende a perder-se quanto mais tarde se inicia a indução. [3] Os estudos em humanos realizados para compreender este fator demonstram a melhoria dos resultados com o início precoce da terapêutica. [3] As evidências e as recomendações sugerem que a HT não deve ser realizada decorridas mais de 10 horas pós evento cardíaco. [1] A temperatura alvo atualmente recomendada situa-se entre os 32°C a 34°C. [3, 6, 7, 9, 10, 13] Contudo, um estudo realizado por Gal *et al*, observou que temperatura entre os 34°C e os 35°C pode ser mais segura, praticável e eficiente, com menos efeitos secundários [3], enquanto a temperatura a 33°C está associada ao aumento dos efeitos

adversos (diminuição da frequência cardíaca, lactatos elevados e necessita de mais vasopressores). [30]

As indicações sugerem o arrefecimento o mais rápido possível [4, 18, 19], em cerca de 4 horas. [16] Quanto mais rápido for a indução hipotérmica menor será a taxa de complicações. [3]

Existem múltiplas técnicas de arrefecimento: bolsa de gelo, circulação extracorpórea, infusão de soluções geladas, capa ou cobertores com circuitos de soluções geladas no interior, lavagem nasal, lavagem gástrica, lavagem vesical, lavagem peritoneal, lavagem pleural, cateteres arrefecedores, manta com ar gelado e outros. [12] Os principais métodos de arrefecimento serão explorados posteriormente. O ideal é aquele que é capaz de atingir de forma prática e rápida a temperatura alvo, com o mínimo de lesões possíveis. [12] O início da indução pode ser realizado com métodos internos ou externos. [9, 10, 13] Para atingir os objetivos pretendidos o mais rapidamente possível e com menos efeitos secundários são usadas diferentes técnicas de arrefecimento em associação (de preferência uma periférica com uma central). [1] As recomendações suportam o uso de aparelhos de arrefecimento (interno ou externo) que estejam associados a sistemas de controlo automático de temperatura por *feedback*. [1]

Doentes espontaneamente hipotérmicos (dentro dos limites aceitáveis e sem complicações evidentes) pós PC não devem ser ativamente aquecidos. [9, 10, 13]

Antes da indução todos os doentes devem ser entubados e colocada sonda nasogástrica, não esquecendo a algaliação e os acessos venosos (2 periféricos ou um central). [16]

Múltiplas alterações fisiológicas exigem uma monitorização e registo de vários parâmetros. [16] Os dados devem incluir saturação de oxigénio, ECG de 12 derivações, radiografia do tórax, gasometria, hemograma completo, tempo de trombina, INR, tempo de tromboplastina parcial ativada, perfil metabólico básico, amilase, lipase, troponina, lactato,

exames toxicológicos, hemocultura, urocultura, sumária de urina, culturas da expetoração (se apropriado) e teste da gravidez se mulher em idade fértil. [16] A tomografia computadorizada cranioencefálica deve ser realizada para despiste de hemorragia intracraniana. [2, 16] Os principais efeitos adversos relacionados com a fase de indução são: a hipovolémia, desequilíbrios hidroeletrólíticos (atenção particular ao sódio, magnésio, potássio e fósforo [16]) e a hiperglicémia. [3]

O tremor é uma resposta fisiológica que dificulta o arrefecimento e apresenta consequências para o doente. [6, 14] Técnicas de arrefecimento específicas ou o controlo farmacológico são importantes. [16] O controlo inicial do tremor deve ser realizado com recurso a métodos não farmacológicos (com o aquecimento das mãos, pés e face). [16] Se o resultado não for o pretendido procede-se a terapêutica farmacológica com bloqueadores neuromusculares. [15, 16] O estado neurológico, a integridade da pele e dor devem ser vigiados durante o arrefecimento e a manutenção da temperatura. [16] Ao iniciar a hipotermia está indicado o uso de sedação e analgesia intravenosa para facilitar a indução (reduz o tremor) e manter o conforto do doente. [1, 2, 17]

Na fase de manutenção há dois pontos-chave: a duração [3] e a estabilidade da hipotermia. [3, 10] As recomendações da AAC e da ILCOR de 2010 aconselham a manutenção da hipotermia durante 12 a 24 horas. [3, 10, 12] A estabilidade é conseguida com recurso a equipamentos arrefecedores com sistemas de *feedback* contínuo da temperatura. [10]

Dietrich e equipa demonstraram que a manutenção dos 30°C durante 3 horas produz uma proteção de curto prazo (3 a 7 dias), mas não a longo prazo (6 meses). Em oposição, estudos em ratinhos demonstram que a hipotermia, entre os 32°C a 34°C por 48 horas ou 32°C por 12 a 24 horas, apresenta efeitos neurológicos positivos a longo prazo. Estudos demonstram que para obter resultados relevantes é necessário uma manutenção de pelo menos 4 horas. Outros estudos em animais comprovam ainda que arrefecimentos prolongados

apresentam resultados positivos a longo prazo, não reportando efeitos negativos significativos. A extensão do enfarte cerebral é menor quando aplicada hipotermia prolongada em modelos animais. [3]

Nesta fase, desde que não apresente grandes flutuações de temperatura (ideal é 0,2°C-0,5°C), as preocupações recaem sobre as infecções nosocomiais e as úlceras de decúbito. [3]

Por fim, a fase de reaquecimento é realizada pós 24 horas de hipotermia. [4, 9, 10, 13, 15, 16] De forma a evitar complicações graves deve ser realizada de forma lenta.[3, 10] A taxa de aquecimento atual recomendada situa-se entre 0,25°C a 0,5°C por hora [1, 4, 9, 10, 13, 14], com um máximo aceite de 1°C. [11, 12] O aquecimento é realizado numa média de 8 horas. [4, 15] Os métodos automáticos de arrefecimento podem ser úteis no controlo do reaquecimento. [1, 4] Contudo, este pode ser realizado de forma passiva. [12] O reaquecimento rápido pode favorecer o aparecimento de hipertermia (deletéria para o estado clínico) e agravamento do edema cerebral. [3, 10, 11, 19]

Bernard e os seus colaboradores mostraram que a taxa de aquecimento de 1°C por 1,4 horas não apresenta efeitos hemodinâmicos adversos. O grupo de estudo HACA aponta uma taxa de 1°C a cada 2 horas, com o intuito de não anular os efeitos benéficos da HT. Outros estudos demonstram que taxas mais prolongadas melhoram os resultados, no entanto é acompanhadas por retorno à hipotermia. Estudos em animais suportam os efeitos deletérios do reaquecimento rápido. Os efeitos de um aquecimento inadequado não estão completamente compreendidos, contudo a permeabilidade mitocondrial aumentada e a produção exagerada de radicais livres podem ser responsáveis pela lesão e perda da eficácia terapêutica. [3]

Em estudos experimentais o aquecimento rápido é associado a lesão cerebral aumentada. Grigore e colegas observaram que o aquecimento rápido pós hipotermia profunda (28-32°C), em cirurgia cardíaca, se relacionava com resultados cognitivos inferiores num espaço de tempo de 6 semanas. [29]

Nem todos os estudos comprovam os perigos de um reaquecimento rápido ou da hipertermia. A equipa de investigação de Bowes ao estudar a relação dos efeitos de um arrefecimento a uma taxa superior a 0,5°C (com reaquecimento ativo), não observou diminuição dos benefícios da hipotermia. [29] Embora os doentes reaquecidos ativamente apresentassem um maior risco de um desenvolvimento neurológico mau, o efeito desapareceu pós o ajustamento dos fatores de confusão (a idade e ritmo). [18, 29] A hipertermia (temperatura superior a 38°C) é comum em doentes pós PC que não receberam HT, podendo significar infeção ou lesão do hipotálamo anterior e sendo um fator de mau prognóstico. Contudo, no estudo realizado, não influenciou o prognóstico. O baixo número de doentes reaquecidos ativamente torna os resultados pouco significativos, todavia desperta a necessidade de estudos a larga escala. [29]

Alterações induzidas pela hipotermia na caliémia e glicémia começam a reverter. [16] Assegurar que a administração de potássio é interrompida durante esta fase (só continuar se défices muito acentuados ou quando não reverte) e esperar redução dos valores de glicémia, corrigindo-os se necessário. [7, 16] As complicações principais são os desequilíbrios hidroelectrolíticos e a hipotensão, que podem ser prevenidos com um reaquecimento lento. [7, 16]

A normotermia deve ser mantida por 48 horas, com o perigo de perda dos benefícios conseguidos com a HT caso o doente desenvolva febre ou seja exageradamente reaquecido. Atingindo a normotermia (considerada como 35°C-36°C), os fármacos paralisantes devem ser interrompidos, a sedação e a analgesia pode ser reduzida de acordo com as necessidades. [1, 7, 16] A extubação deve ser realizada o mais precocemente possível. [1]

## Métodos de arrefecimento

Os métodos de arrefecimento estão em constante evolução. [14, 16] O método ideal deve conseguir um arrefecimento rápido e homogêneo com relação custo-eficácia adequada, deverá ser fácil de aplicar, portátil, seguro e permitir um controlo contínuo eficaz. [3]

Os métodos existentes podem dividir-se em métodos invasivos (endovasculares ou centrais) ou métodos não invasivos (de superfície ou de contacto). [1, 3, 4, 11, 14, 16, 31]

Os métodos não invasivos incluem: bolsas de gelo, sistemas de arrefecimento de ar, mantas arrefecedoras ou adesivos de gel (com circulação de líquidos frios), banhos de álcool [11, 16], imersão em água fria [1, 4, 12, 16, 31], placas de gelo misturadas com grafite ou arrefecimento evaporativo pela nasofaringe [3, 6] e capacete arrefecedor (lento e com poucas evidências de benefício nos resultados clínicos). [7] Apresentam-se eficazes no processo de arrefecimento [16], são baratos, de fácil utilização pela equipa de enfermagem [11, 12] e dependente da decisão dessa equipa. [11] Anteriormente havia dificuldade na manutenção da temperatura alvo, necessitando de recursos humanos mais abundantes para controlo e monitorização da mesma. [11, 16] Com o desenvolvimento tecnológico dos sistemas de superfície, alguns problemas foram ultrapassados. [16] A acessibilidade e o baixo custo podem perder significado pela necessidade de equipas clínicas mais numerosas. [11] No geral, os métodos não invasivos de arrefecimento externo são menos eficientes na redução da temperatura de órgão alvo, como o coração e cérebro. [11] A vigilância do tecido adjacente ao arrefecimento (principalmente da pele) não deve ser esquecida ou descuidada. O risco de sobrearrefecimento é maior com os métodos de superfície e há perigo de reaquecimento inadequadamente rápido. [11] Na generalidade, a taxa de arrefecimento é inferior. [11]

As bolsas ou almofadas de gelo apresentam uma taxa de arrefecimento de 0,9°C por hora [7] a 1,33°C por hora (com um mínimo registado de 0,03°C por hora). [7] Os locais de eleição para a colocação do gelo são a cabeça, o pescoço, as axilas e as virilhas. [7] Embora eficazes [12], demora uma média de 7,5 horas para atingir a temperatura alvo [3],



necessitando de trocas regulares do gelo. [7] Métodos como álcool e ventoinhas não são utilizados devido à grande dependência de profissionais de saúde, problemas relacionados com higiene e segurança. [3]

Os cobertores de arrefecimento, com sistema de *feedback* incorporado, apresentam uma taxa de arrefecimento de 1,2°C por hora. A radiolucência facilita o estudo imagiológico sem interrupção do arrefecimento. [3]

Os adesivos de gel estão ligados a um sistema de pressão negativa que faz movimentar água no seu interior. O monitor ao qual estão ligados regula a temperatura do doente manuseando os fluídos de forma a atingir e manter adequadamente a temperatura alvo. Apresenta boa tolerabilidade e eficácia, chegando mesmo aos níveis dos métodos invasivos. As complicações cutâneas graves por vasoconstrição periférica são raras mas podem acontecer. [16]

Emersão em sistema de água fria arrefece o doente a 33°C em 45 minutos [16], com uma taxa de arrefecimento de 3°C [3, 16] ou 9,7°C por hora. [3, 12] É um dos métodos hipotérmicos mais rápidos. [12] O doente está protegido com um fato adequado para o efeito. [3, 16] Embora apresente um controlo difícil [12], é possível manter a temperatura do doente entre 12h a 24h. [16] Os sistemas de circulação de água evoluíram e melhoraram a taxa de arrefecimento e de controlo da temperatura. [12, 16]

A aplicação de barras de gelo misturado com grafite (apresentando menor condutividade térmica e maior eficácia que o gelo isolado) não necessita de eletricidade, o que facilita a sua aplicação em meios extra-hospitalares. Apresenta uma taxa de arrefecimento de 3,3°C por hora. [3]

O sistema nasofaríngeo baseia-se na nebulização de perfluorocarbono frio, por cânula nasofaríngea. Tem mostrado uma rápida indução hipotérmica em testes preliminares em humanos. [6] Atinge uma taxa de arrefecimento de 1,4°C (monitorizado por termómetro timpânico) a 2,4°C (monitorizada por sistema central temperatura central) por hora. O sistema

inovador tem apresentado melhoria no sucesso da desfibrilhação e é independente de energia elétrica. [3]

Doentes tratados com HT recorrendo aos métodos de superfície apresentaram com maior frequência hiperglicemia. [31]

Os métodos invasivos incluem a administração de fluídos frios por via intravenosa (lactato de Ringer ou soro hidroeletrólítico) [1, 3, 4, 11, 12, 16, 26, 31], arrefecimento por catéter intravascular especializado com um sistema de circulação de uma solução salina fria [1, 3, 4, 11, 14, 16, 31] e circulação extracorpórea. [6] Os métodos apresentam rápida indução da hipotermia e elevada eficácia no arrefecimento dos órgãos alvo da terapêutica (coração e sistema nervoso central). [16] Os sistemas invasivos são caros comparativamente com os não invasivos, contudo, a necessidade de enfermeiros a tempo inteiro, complicações e melhoria dos resultados estão presentes. [16]

A hipotermia demonstra ser benéfica na ressuscitação com sistema de circulação extracorpórea em doentes em que a etiologia da PC foi choque hemorrágico. [6]

Atualmente, administração de fluídos intravasculares a baixas temperaturas (cerca de 4°C [1, 11]) é um dos métodos mais comuns [31], práticos, seguros e rápidos. [9, 10, 13] A infusão típica é 30 a 40mL por quilograma de peso corporal em 30 a 60 minutos [3, 4, 9-11, 13, 31] ou 2L de lactato de Ringer. [7] O arrefecimento por este método necessita em média 4,2 a 5,5 horas para atingir a temperatura alvo. [26] A taxa de arrefecimento fixa-se nos 2,8°C por hora [14]; estudos com o lactato de Ringer conseguiram atingir os 3,4°C por hora. [3] A eficácia do arrefecimento intravascular é dependente da velocidade de infusão e da paralisação muscular (para controlo do tremor). [3] A infusão necessita de cânulas de grande calibre com sacos de pressão associadas para uma eficácia máxima. [3]

Os estudos de Kliegel [11] ou de Rajek, com infusão de soro fisiológico, e de Bernard, com lactato de Ringer a 4°C [12], demonstraram ser rápidos e seguros. [11, 12] Em oposição,

há estudos em que a eficácia se apresenta sucessivamente inferior comparativamente com outros métodos. [26]

A dificuldade presente na fase de manutenção leva a necessidade de associar a infusão de fluídos frios a outros meios. [3]

A insuficiência renal crônica ou edema pulmonar contraindica a infusão de fluídos. [6, 26] No entanto, é segura [26] e pode melhorar a fração de ejeção. [3] É de salientar os efeitos negativos sobre o pH sanguíneo e função renal com o uso de soluções salinas, o que posteriormente pode resultar em instabilidade hemodinâmica e recidiva da PC. [26] A hipomagnesémia é mais persistente nos métodos endovasculares (quer por infusão ou outro). [31]

Dell'Anna e Taccone referem que os efeitos deletérios detetados neste método ocorrem devido a três fatores principais: a inexperiência na HT, os efeitos hemodinâmicos adversos pela infusão de líquidos e as diferenças de temperatura modestas entre os grupos de estudo. [26] O início precoce do arrefecimento, durante a fase extra-hospitalar, pode ser conseguido através deste método. [11, 31] Contudo, a evidência atual não demonstra o aumento da sobrevivência com o início da terapêutica antes do internamento. [26] Os efeitos secundários da fluidoterapia podem mascarar os efeitos benéficos do arrefecimento precoce. [26]

Aparelhos especializados, que se baseiam no uso de um cateter venoso inserido na veia femoral com um sistema fechado (onde circula água ou outras soluções a baixas temperaturas [3, 16], que arrefecem o sangue adjacente, ou que está em contato com o balão da ponta do cateter [11]), são mecanismos eficazes na redução e manutenção da temperatura alvo [3, 16], principalmente quando associados a sistemas de retrocontrolo. [3] Taxa de arrefecimento apresenta um mínimo registado de 1°C por hora [3] e um máximo de 1,59°C por hora [4], sendo que a média geral compreende-se no 1,4°C por hora. [3, 12, 14] Sendo um método capaz de um controlo eficaz da temperatura é útil durante a fase de reaquecimento. [3]

Apresenta vantagens como a possibilidade de administração de fármacos [11, 16], a monitorização da pressão venosa central, e da saturação venosa central de oxigénio. [16] As desvantagens a salientar são: a necessidade de médicos treinados na colocação do cateter [11, 14], atraso no início da terapêutica, riscos de colocação de um cateter venoso central, infeção, trombose venosa [11, 16], perfuração de vasos, pneumotórax se colocado em vasos torácicos [11] e dificuldade de transporte deste sistema em determinadas condições. [16] Os estudos atuais confirmam a segurança do método. [3, 11, 16]

A fase de manutenção da hipotermia é superior com os métodos intravasculares. [7, 11] As percentagens de desvio da temperatura durante a manutenção são de 3,2% nos métodos intravasculares, 69,8% com bolsas de gelo, 50% com os sistemas de circulação de água, 74,1% com sistemas de ar frio e 44,2% com colete de gel frio. [11]

Os métodos atuais mais aplicados são o mecanismo automático de controlo da temperatura e arrefecimento endovascular. [1, 31] Um pequeno estudo retrospectivo concluiu que o sistema endovascular é mais eficaz em termos da taxa de arrefecimento e estabilidade da temperatura. [31]

Inúmeros métodos têm surgido, sendo que os mais recentes apresentam mecanismos de retrocontrolo automático, controlando a temperatura corporal dentro de limites estreitos. [3, 11, 14, 16, 31] No caso dos métodos não invasivos há diminuição do esforço despendido, por parte da enfermagem e dos clínicos e dos riscos que envolvem a técnica hipotérmica. [16] Os sistemas automáticos previnem a hipertermia pós HT. [11] Um pequeno estudo concluiu que os sistemas automáticos associados a métodos centrais ou periféricos (como os cobertores com sistemas de circulação de água, os pensos de gel e o arrefecimento por cateteres intravasculares) são mais eficazes que os métodos que não usam esses mecanismos. [31] No geral há superioridade dos métodos automáticos, relativamente aos restantes sistemas “manuais”. [11]

Um estudo realizado na Noruega e outro realizado por Tomte e equipa comparou o método de arrefecimento de superfície com o endovascular. Os resultados demonstram semelhança nos efeitos benéficos e nos adversos. [31]

Na literatura, os sistemas endovasculares desencadeiam menos tremor comparativamente com os métodos de superfície, necessitando de menos BNM. [7, 31] Quando associado à buspirona e aquecimento das mãos e dos pés o BNM pode ser dispensado, por vezes. [31] Contudo, alguns estudos não suportam essa evidência. Demonstrando o mesmo nível de tremor refractário à terapêutica. [31]

Vários métodos de arrefecimento farmacológicos (canabinóides agonistas dos recetores WIN 55, 212-5; colecistoquinina octapéptico), dialíticos (veno-venosos), ventilatórios (com perfluorcarbono), “lamas” geladas, têm sido testados em modelos animais. Apresentam-se muito promissores com taxas de arrefecimento que podem chegar aos 8,2°C por hora isoladas ou quando associadas a outros métodos. [3]

A evidência atual não é clara em relação ao método mais eficaz para o arrefecimento adaptado a cada situação clínica. [3, 11, 31] No entanto, há um favorecimento e recomendação do sistema de retrocontrolo automático. [11] São aconselhados os métodos de arrefecimento mais rápido. [14] Investigação rigorosa sobre os efeitos adversos dos sistemas de arrefecimento é necessária. [31]

### **Indicações e Contraindicações atuais**

ILCOR em 2003 recomenda HT. [31] Em 2005 a AHA e a ERC reviram e sublinharam as recomendações de 2003. [31] A ILCOR incorporou a manutenção da temperatura alvo de forma enquadrada com a terapêutica da síndrome pós PC, em 2008. [1] Em 2010, AHA manteve as indicações e referiu a existência de estudos que podem suportar possíveis benefícios da HT noutros ritmos. [9]

As recomendações atuais de classe I [9] referem que adultos inconscientes com RCE após paragem cardíaca fora do hospital devem ser arrefecidos a 32-34°C (89.6-93.2°F) cerca de 12-24h, quando o ritmo inicial foi FV. Para paragens sem ritmo FV ou ocorridas em meio hospitalar a HT pode ser benéfica. [6, 9, 11]

As indicações e contra-indicações variam de acordo com o protocolo da instituição. [16]

A hipotermia terapêutica é geralmente indicada para adultos [1, 2, 4, 6, 11, 12, 15, 16, 23, 28] entre os 18 e os 75 anos. [2, 15] Embora as evidências sejam principalmente na FV, as recomendações sugerem o possível benefício em ritmos não desfibrilháveis, como a assistolia ou TVSP. [1, 6, 9, 12]

Doentes hemodinamicamente instáveis (com ou sem vasopressores) não devem iniciar HT. [4, 11, 12, 16, 23, 28] Sempre que a pressão arterial média é inferior a 60mmHg mais de 30 minutos pós RCE, a HT deve ser evitada [15, 23], principalmente se sujeito a grandes doses de vasopressores. [23]

Hemorragia major ativa contraindica a HT, o que não se verifica se esta for de pequenas dimensões ou esteja completamente controlada. [2, 4, 16, 23, 28] Este facto ocorre por disfunção da coagulação em doentes hipotérmicos. [4, 11, 14] No entanto, a HT não está contraindicada em situações em que é necessário fibrinólise ou intervenção coronária percutânea. [11]

As questões técnicas como o tamanho da banheira ou a dificuldade de cateterização podem contraindicar a HT. A obesidade é uma situação limitante de muitas técnicas. [28]

A exclusão da hemorragia intracraniana por tomografia computadorizada cranioencefálica é necessária para início da HT de forma mais segura. [2, 16]

Devido à diminuição da imunidade durante a hipotermia, a sépsis e outras infeções mais graves contraindicam a HT. [11] O mesmo conceito é aplicado ao contraindicar quando se realizaram cirurgias recentes (menos de 14 dias). [4]

O coma ou a inconsciência é um fator indispensável para a realização de HT. Nos protocolos existentes, coma significa não seguir ordens, não abrir os olhos a estímulos dolorosos e escala de Glasgow inferior a 8 [11] ou em alguns casos inferior a 6. [2, 28]

Embora as grandes evidências sejam em meio extra-hospitalar, algumas têm surgido em meio intra-hospitalar, não contraindicando a HT caso ocorra em meio hospitalar. [12, 15]

Quanto mais tempo durar a ausência de pulso, maiores serão as lesões e maior a mortalidade. Assim sendo, a HT está contraindicada em doentes que permaneceram em PC mais do que 60 minutos (ou quando o doente permaneceu mais do que 15 minutos sem qualquer tentativa de ressuscitação). [11] As evidências indicam que quanto mais tarde se inicia a HT menores os efeitos benéficos. [1, 3, 16] Atualmente o consenso desaconselha início de hipotermia terapêutica após 10 horas do evento cardiovascular [1], mas pode ser aceitável iniciar até às 12 horas. [2]

As contraindicações resultam das possíveis complicações, agravamento de condições clínicas de base, comorbilidades ou de grupos em que a investigação não estando concluída não se conhece concretamente todos os efeitos negativos possíveis da HT. Na tabela 2 estão sintetizadas as indicações e contraindicações à luz das evidências atuais.

**Tabela 2 - Indicações e Contraindicações atuais**

Indicações	Contraindicações
Adultos (18-75 anos) ressuscitados mas inconscientes pós PC com FV ou TVSP [1, 4, 6, 11, 14, 16, 26, 32]	Hemorragia [3, 4, 6, 31, 32]
PC presenciada [26, 32]	Temperatura <30°C [1, 11, 26]
Doentes hemodinamicamente estáveis [1, 31]	ONR [3, 6, 31, 32]
Doentes entubados e ventilados [1]	Trauma major [1]
Sem de pulso até aos 60 minutos [1, 26]	Cirurgia recente [1, 4]
Evolução inferior a 6 horas [1, 3, 31]	Choque cardiogénico [4, 11, 14]
EG<8 pós RCE [4, 6, 11, 26, 31, 32]	Estado cognitivo pré móbido mínimo [1]
	HIC [3, 6, 31, 32]
	Gravidez [1, 11, 14, 31, 32]
	PC ou coma de causa não cardíaca [1, 4, 26]
	PAM<60mmHg [26]
	Doença terminal [1, 11, 26, 32]
	Bradycardia severa [1, 6, 31]
	Coagulopatia primária [1, 4, 11, 14, 26]
	PC há mais de 12 horas [3]
	FMO [32]
	FV refratária [32]
	Choque séptico [1, 4, 11, 32]
	Questões técnicas [32]

PC, paragem cardíaca; FV, fibrilhação ventricular; TVSP, taquicardia ventricular sem pulso; RCE, retorno da circulação espontânea; ONR, ordem de não ressuscitação; HIC, hemorragia intracraniana; PAM, pressão arterial média; FMO, falência multiorgânica.



## Complicações

A HT não é totalmente inócua, trazendo múltiplos efeitos adversos que é necessário conhecer. [6] Durante a fase de indução as principais complicações são a hipovolémia, desequilíbrios hidroeletrólíticos e a hiperglicémia. [3, 4] Na fase de manutenção estável as preocupações recaem principalmente sobre as infecções nosocomiais e as escaras de decúbito. [3]

A nível cardíaco há alterações do sistema de condução que incluem taquicardia inicial, seguida de bradicardia ou outras arritmias. [4, 16] A taquicardia grave diminui a capacidade contrátil do miocárdio [16] e pode recidivar a paragem cardíaca. [28] As compressões cardíacas realizadas durante a HT, em doentes bradicárdicos, podem converter o ritmo em fibrilhação auricular, taquicardia ventricular ou até FV. [16] Se a bradicardia é deletéria (o que é raro) deve-se aquecer o doente [11, 16], realizar pacing transvenoso ou transcutâneo, administrar dopamina ou epinefrina intra venosa. [16] As restantes alterações observadas no eletrocardiograma são geralmente benignas. [16] Disritmias cardíacas são pouco frequentes acima dos 30°C. Quando ocorre sobreaquecimento há risco de desenvolver disritmias ameaçadoras da vida (como FV refratárias à terapêutica e à desfibrilhação). [16] Durante o reaquecimento há risco de FV. [11] A relação com a diminuição da pressão de perfusão coronária pode resultar no aumento das complicações cardíacas. Observa-se que os efeitos adversos são mais significativos em doentes com doenças cardíacas severas. [26]

A hipocaliémia é uma complicação que deve ser corrigida se grave ou sintomática. [4, 7] A correção deve ser realizada cautelosamente de forma a evitar a hipercaliémia durante o reaquecimento. [7] Os outros desequilíbrios iónicos referidos anteriormente podem necessitar de correcção. [7, 14]

O tremor é uma resposta fisiológica normal e protetora do organismo. Este dificulta a indução de hipotermia e a sua manutenção. [1, 4, 11, 14, 16, 26] O aumento do consumo energético e de oxigénio [1, 4, 11, 14, 16, 26], associado ao aumento da frequência cardíaca

[1] durante o tremor, agrava a isquemia e degrada o estado clínico do doente. [1, 11, 14, 16, 26] O controle deve ser realizado na fase de indução e mantido na fase de manutenção. [16] Na literatura, os sistemas endovasculares apresentam menor taxa de tremor, o que não se verifica em alguns estudos atuais. [31] Na clínica traduz-se por diminuição da saturação venosa mista de oxigênio, aumento da frequência respiratória, tensão dos músculos faciais, traçado estático no ECG e palpação das fasciculações dos músculos da face ou tórax. [11] Embora o tremor seja uma resposta a combater, a sua presença pode significar o aumento da probabilidade de resultados neurológicos positivos. [33] Teoricamente indica que vias neurológicas importantes estão intactas. [33]

Na hipotermia o aumento da resistência à insulina aumenta a glicemia para valores indesejáveis. [3, 4, 16] O controle da glicemia é recomendado para valores de 110mg/dL a 150mg/dL [4, 11], com administração de insulina sempre que necessário. [4, 11, 16]

Doentes tratados com HT recorrendo aos métodos de superfície apresentam maior frequência de hiperglicemia. A hipomagnesemia mostrou-se mais persistente nos métodos endovasculares. Embora efeitos deletérios na sobrevivência e prognóstico do doente, os clínicos experientes controlam facilmente os desequilíbrios eletrolíticos. A protocolização dos métodos de correção dos distúrbios hidroeletrólíticos é importante. [17]

As complicações associadas à HT não são exclusivamente resultantes da hipotermia, mas também da terapêutica de suporte. A paralisação e a sedação profunda aumentam o risco de lesões oculares, como a erosão da córnea. [16]

A hipotermia é hipocoagulante. [4, 32] e pode em situações pontuais agravar coagulopatias primárias ou hemorragias ativas. [31] Mesmo com um risco pouco significativo de desenvolvimento de coagulopatia grave [11], um controle cuidadoso da coagulação é recomendada. [4, 32] Tipicamente a trombocitopenia não necessita de intervenção, exceto se severa. [1]

O uso de infusão de fluídos frios no arrefecimento pode ser associado a complicações graves (como edema pulmonar). [26]

A infusão de soluções salinas frias pode alterar o pH sanguíneo e a função renal, degradando a estabilidade hemodinâmica e podendo haver recorrência a PC. Os efeitos benéficos da HT precoce são anulados pelos efeitos adversos decorrentes. [26] Durante a infusão de fluídos pode haver aumento da PAM. [3]

A hipercaliémia resulta de uma correção inadequada da hipocaliémia durante a fase de indução e manutenção ou de uma taxa de reaquecimento rápida. [3, 11, 27] Se a taxa de reaquecimento for inadequadamente rápida pode ainda correr hipoglicémia e perda dos benefícios da terapêutica. [3] A principal complicação do reaquecimento corporal é a hipertermia, que deve ser evitada com o perigo de prejudicar o prognóstico neurológico. [6, 11] Após o reaquecimento a febre é mais comum nas primeiras 48 horas. [11] A hipotensão por vasodilatação periférica é uma complicação a ser vigiada durante o reaquecimento. [11, 14]

Durante a hipotermia há redução da produção de dióxido de carbono, que associada a ventilação mecânica agressiva pode resultar em alcalose profunda que deve ser prevenida e corrigida. [14]

As complicações associadas à hipotermia endovascular por cateter são as hemorragias, a trombose venosa e a infecção do cateter. [3]

Quando o arrefecimento envolve métodos não invasivos de contacto há maior perigo de lesão cutânea. A pele deve ser vigiada cuidadosamente e adequadamente tratada. Ao utilizar métodos como mantas frias deve-se evitar zonas de pele frágil, não protegidas ou lesões cutâneas. [11]

Há aumento do risco de infeções por imunossupressão (diminuição dos leucócitos, diminuição das citoquinas pro-inflamatórias, da diapedese, fagocitose diminuição da libertação de insulina e aumento da resistência à insulina) [4, 11, 34], embora a prevalência de

sépsis seja baixa. [34] O risco de aspiração e pneumonia associada a ventilação mecânica aumenta por redução da atividade ciliar. [11]. Se houver leucopenia severa a HT deve ser interrompida. [1] Estudos futuros são necessários para relacionar o tempo de HT com o risco de infecção. [34]

Os efeitos adversos da hipotermia podem dividir-se em precoces e tardios. Os precoces englobam a diminuição do débito cardíaco, o aumento dos tempos de coagulação, a migração de eletrólitos, o tremor, a necessidade de entubação e o sobrearrefecimento. Os tardios são as infecções pulmonares, a imunossupressão, a migração hidroelectrolítica e aumento do metabolismo de alguns fármacos. [6]

Nos ensaios clínicos decorridos entre 1997 a 2010 foram observadas complicações relacionadas com os aparelhos de arrefecimento num total de 1% de todos os efeitos adversos (a salientar 3 casos de hemorragia, 11 de infecção, 10 de trombose venosa profunda e 8 de edema pulmonar). Setenta e quatro por cento dos doentes tratados com HT, comparando com 71% dos não arrefecidos, apresentam efeitos adversos relacionados com a temperatura. No estudo observacional mais recente, com 986 doentes, os efeitos adversos mais comuns foram a pneumonia (41%), hiperglicemia (37%), arritmias (33%), convulsões (24%) e desequilíbrios eletrolíticos (hipofosfatémia 19%, hipomagnesiémia 18%, e hipocalcémia 18%).

A baixa incidência global de complicações associados à hipotermia, comparativamente com aos benefícios alcançados, suportam o uso da terapêutica hipotérmica. [1, 4]

## **Métodos de monitorização**

A execução da HT necessita de uma monitorização exata da temperatura corporal central, de forma a prevenir o sobre-arrefecimento, sub-arrefecimento ou hipertermia. [35] É imprescindível um sistema de controlo contínuo da temperatura, para que os sistemas de *feedback* executem adequadamente as suas funções. [35] A monitorização da temperatura pode ser realizada por medição central (temperatura da cabeça, abdómen e tórax) ou

periférica. [14] A temperatura central é mais exata para os objetivos pretendidos. [1, 14] A medição central da temperatura pode ser realizada na artéria pulmonar, no esófago e no tímpano. A medição ideal da temperatura central seria nos ventrículos cerebrais (que não é concebível em doentes críticos). [12] Assim sendo, o método padrão para medição da temperatura central é a da artéria pulmonar. [14] Dos métodos centrais, o mais prático e simultaneamente preciso e confiável é a medição da temperatura esofágica. [14, 35]

Os métodos periféricos incluem os da bexiga, cavidade oral e rectal. [14] A monitorização da temperatura periférica traduz a temperatura central de uma forma tardia. [1, 14] Quando aplicada a medição vesical, é necessário um débito urinário adequado. [4, 14] O recto é um local de medição pouco fiável. [12] Temperatura axilar não deve ser usada como base de atitudes terapêuticas. [12] A utilização de dois métodos de monitorização da temperatura periférica pode ser útil na ausência de medidores centrais. [4]

Múltiplas alterações fisiológicas e complicações associadas exigem uma monitorização e registo de vários parâmetros. [15, 16] Os acessos venosos para recolha de sangue (e/ou arrefecimento) e um acesso arterial (para medição da pressão arterial e recolha de sangue para gasometria) são fundamentais. [1, 4, 35] Os dados recolhidos devem incluir a saturação de oxigénio [16], o ECG de 12 derivações [16, 35], a radiografia do tórax, a gasometria [16, 35], o ionograma [16], o hemograma completo [16, 35], o tempo de trombina, o INR, o tempo de tromboplastina parcial ativada [11, 16], o perfil metabólico básico, a amilase, a lipase, a troponina, os lactatos [16, 35], exames toxicológicos, culturas (se apropriado), sumária de urina e teste da gravidez se mulher em idade fértil. [16] Tomografia computadorizada cranioencefálica se suspeita de hemorragia intracraniana. [16, 35]

As gasometrias frequentes durante a HT têm como principal objetivo monitorizar a saturação de oxigénio, para evitar a hiperóxia. [11] O excesso de oxigénio sérico agrava as lesões por produção de radicais livres. [11]

Ao longo do tratamento a pele deve ser monitorizada cuidadosamente, principalmente com os métodos de arrefecimento de superfície. [11, 16]

A monitorização da dor é importante, mas de difícil avaliação. [16] O EEG e o índice biespectral podem ser úteis em doentes comatosos para avaliação da dor [16], do grau de sedação e da atividade convulsiva. [17] Atualmente, a avaliação contínua com EEG durante a sedação e a paralisção é prática comum recomendada. [1, 2, 17] O EEG de 2 canais não pode excluir a presença de atividade convulsiva. [17] Os intensivistas não estão convencidos do valor do índice biespectral, porque é pouco previsível. [17] Com base na evidência atual a monitorização com este método deve ser desencorajada. [17] Contudo, é necessário apresentar melhores soluções antes de excluir qualquer tipo de monitorização. [17]

Com o objetivo de prevenir o excesso de BNM, e metabólitos que possam retardar a recuperação, aumentar o tempo de ventilação e a debilidade, é necessário a monitorização adequada, que pode ser realizada com recurso a potencial de ação evocado (geralmente do tipo *Train of four*). [17] O registo deve ser realizado em intervalos de 15 a 30 minutos enquanto não atinge o bloqueio desejado. [17] Pós o objetivo ter sido atingido registar a cada 2 horas enquanto a temperatura corporal volta aos valores de normotermia, altura em que a paralisção pode ser descontinuada. [17] Tiainen e grupo descobriram que o potencial de ação evocado de curta latência do nervo mediano é um bom método de monitorização, mesmo a baixas temperaturas corporais. [2] O entanto, Leithner contrapôs [2] que a velocidade do estímulo nervoso durante a hipotermia é mais lenta, alterando os resultados. [11, 35] são necessários estudos mais pormenorizados para esclarecer estes fatores. [2]

A enolase específica dos neurónios aparenta ter significado prognóstico em doentes hipotérmicos quando superior a 2µg/L entre as 24 e as 48 horas pós paragem. [2] Embora a sua monitorização seja uma hipótese, é necessária melhor evidência. [2]

Os sinais clínicos também devem ser vigiados para monitorizar a eficácia dos BNM (respiração espontânea e pressão ventilatória máxima). [17] Para a titulação adequada dos paralisantes deve ainda incluir avaliação neurológica sumária. [17]

O tremor e os efeitos dos sedantes e paralisantes administrados para o seu controlo devem ser vigiados. [11, 16] Clinicamente, o tremor é avaliado pela saturação do oxigénio venoso misto, pelo aumento da frequência respiratória, pela tensão facial, pelo traçado estático no ECG e pela palpação das fasciculações dos músculos da face ou tórax. [11] A classificação pode ser observada na tabela 3.

**Tabela 3.** Escala de avaliação do tremor.

Escala	Definição
0	Nenhum: Não se identifica tremor na palpação do masséter, pescoço ou parede torácica
1	Ligeiro: localizado só no pescoço e/ou tórax
2	Moderado: tremor grosseiro das extremidades superiores (com tremor do pescoço e tórax)
3	Severo: tremor grosseiro do tórax e das extremidades superiores

Adaptado: McKean, S., Induced moderate hypothermia after cardiac arrest. AACN Adv Crit Care, 2009. 20(4): p. 342-53; quiz 354-5.

O ECG contínuo é imperativo. [11] Podem observar-se alterações como o QRS alargado, o intervalo PR aumentado, o aparecimento das ondas de Osborn e a bradicardia. [16] Em casos de sobrearrefecimento pode detetar arritmias graves (fibrilação ventricular refratária à desfibrilhação por exemplo) ou prolongamento do intervalo QT (que pode durar até duas semanas). [11] A bradicardia entre os 40 a 45 batimentos por minuto é considerada

normal e ideal. [16] A tensão arterial deve ser controlada continuamente. [16, 35] A realização do ecocardiograma pode estar indicada. [35]

A diurese e os eletrólitos devem ser monitorizados de forma a corrigir défices hidroeletrólíticos (atenção particular ao sódio, potássio, magnésio e fósforo). [1, 16] Avaliar a excreção urinária a cada 2 horas é aconselhado, principalmente se usa um termómetro vesical. [16] Monitorizar cuidadosamente os sinais vitais, pressão venosa central e a saturação de oxigénio venoso é imperativo para controlar o estado hemodinâmico do doente. [16, 35] A pressão arterial deve ser continuamente monitorizada através de cateter arterial central [1, 11]; em caso de impossibilidade, controlar em períodos de 30 minutos. [11] A PAM deve ser superior a 60mmHg e a sistólica superior a 90mmHg. [11]

Durante o aquecimento é recomendado um controlo sinais vitais a cada 30 min e 15 min, até 2 horas após atingir a normotermia, devido ao aumento do risco de hipotensão. [11]

Não esquecer a medição da glicémia, evitando a hiperglicemia (com insulina) ou a hipoglicémia. [1]

## **Terapêutica de suporte**

Um doente pós PC é um doente crítico que necessita de terapêutica de suporte adequada. [5, 36] Além do mais a HT é suportada por um conjunto de tratamentos indispensáveis para que seja possível minimizar as complicações e controlar adequadamente todos os fatores associados ao arrefecimento, manutenção e reaquecimento. [4]

O processo de arrefecimento e tratamento de doentes críticos necessita de analgesia e sedação, por vezes de paralisção neuromuscular [31], acessos venosos, de preferência centrais, são indispensáveis. [1]

O tremor deve ser eficazmente controlado. [4, 11, 14] Técnicas de arrefecimento específicas ou o controlo farmacológico são importantes. [16] A atitude terapêutica para controlo do tremor deve ser iniciada antes da fase de indução de forma a facultar conforto ao



doente. [1, 4] O controlo inicial do tremor pode ser realizado com recurso a métodos não farmacológicos [4, 16] como já referido. [4] Se o resultado não for o pretendido, procede-se a terapêutica farmacológica com bloqueadores neuromusculares. [15, 16] A equipa deve assegurar que a sedação e paralisção esteja otimizada e que o doente esteja adequadamente entubado e ventilado. [4, 11] O tremor pode ser avaliado de acordo com uma escala de tremor (Tabela 3). [11] A sedação, analgesia e relaxamento adequado durante a HT ainda se encontram em debate. Alguns autores, sugerem a utilização de midazolam a 0,15mg/kg/hora e fentanil 2,5µg/kg/hora (ajustado de acordo com a ventilação e o tremor). BNM com vecurónio a 0,5mg/kg em bólus seguida de 0,5mg/kg/hora quando necessário.[1] Os efeitos negativos da sedação prolongada podem ser reduzidos pela administração de relaxantes musculares de curta duração. [17]

A hipotermia pode afetar a farmacodinâmica e a farmacocinética. [2] Altera o metabolismo e a excreção de múltiplos fármacos. [1, 14, 37] As doses devem ser adaptadas às condições da terapêutica, geralmente doses mais baixas que o recomendado. [1, 11, 14, 37] A depuração dos analgésicos e sedativos aplicados (midazolam, fentanil e semelhantes, propofol e morfina) é diminuída entre 30% a 50% durante a hipotermia. [11, 37] Com o reaquecimento (dos 33°C até 37°C), os valores séricos reduzem até valores normais. O fentanil não apresenta alterações significativas com o reaquecimento. [37] A concentração dos bloqueadores neuromusculares é reduzida em cerca de 10% por cada 1°C que a temperatura aumenta, abaixo dos 37°C. [11] Os diferentes fármacos respondem de formas diferentes com a temperatura sendo difícil adaptar a dose. [11] O aumento do tempo de depuração dos fármacos sedantes e paralisantes leva à necessidade de entubação prolongada, com possível aumento dos efeitos adversos associados; o risco de miopatia também aumenta.[1]

A hipotermia associada ao BNM e sedação pode atrasar a recuperação da consciência. Sempre que possível deve-se interromper precocemente a paralisção e a sedação, de

preferência durante a fase de reaquecimento ou no momento que se atinge a normotermia. [4, 11]

A administração de fluídos é necessária para evitar desidratação (por aumento da diurese) e a hipotensão durante a fase de reaquecimento. [11] Os desequilíbrios hidroeletrólíticos devem ser corrigidos adequadamente (potássio, sódio, fósforo e magnésio). [31] A reposição do potássio, quando inferior a 3,5mEq/L, deve ser feita com o intuito de evitar as arritmias. [4, 11] A reposição deve ser conservadora e interrompida no início do reaquecimento se os níveis estiverem normais ou a normalizar, de forma a evitar hipercaliémia. A realização de um protocolo é indispensável para evitar riscos desnecessários. Fluídos com glicose devem ser evitados.[11] Durante a hipotermia, a hipocaliémia pode exacerbar com a administração de insulina. [4]

Suporte hemodinâmico deve ser realizado com os fluídos intravasculares indicados, agentes ionotrópicos e vasopressores, recorrendo à circulação mecânica extracorpórea se necessário. [1] A PAM deve ser superior a 80mmHg para que a perfusão cerebral seja eficaz. [4, 22] Para atingir os valores pretendidos pode-se administrar norepinefrina 0,01µg/kg/min, aumentando a dose de acordo com os resultados obtidos. [4] A revascularização quando indicada deve ser realizada. Pode ser necessário diálise ou hemofiltração. Corrigir alterações da glicémia e administrar antibiótico quando necessário. [1]

Se existirem arritmias ameaçadoras da vida ou instabilidade hemodinâmica, deve-se aquecer o doente. Frequência inferior a 40bpm sem repercussão evidente da estabilidade hemodinâmica não é motivo de preocupação. [4]

Aplicar o protocolo do serviço para neuroprotecção. [4]

Plasma fresco ou plaquetas só devem ser equacionadas em casos específicos, em que há trombocitopenia grave. [11]

A hiperglicémica é um fator de mau prognóstico geral [4], e deve ser tratada como já referido anteriormente de forma a evitar híper ou hipoglicémia. [1, 4, 11]

Todos os doentes necessitam de proteção da via aérea e de ventilação mecânica dado que os doentes estão em coma ou apresentam consciência reduzida. [1] A pressão de dióxido de carbono deve ser mantida dentro dos valores de referência considerados normais (35-45mmHg). [4]

Os cuidados com a pele, a mobilização do doente, elevação da cabeça a 30°, a aplicação de técnicas de assepsia na manipulação dos cateteres, do ventilador e do doente ajudam a reduzir o risco de infeção. Durante a hipotermia não é possível detetar febre, por conseguinte é necessário monitorizar outros sinais de infeção sistémica. O protocolo de prevenção de úlcera péptica e da trombose venosa profunda deve ser aplicado. Os cuidados orais não devem ser descurados. [11]

## **Protocolo**

Não existe um protocolo único e generalizado para todas as instituições. O protocolo é adaptado de acordo com os recursos e sistema de saúde, de emergência ou de investigação. Assim, os pontos focados neste trabalho são sugestões para realização de um protocolo, uma opinião consensual de alguns protocolos existentes e aplicados.

A HT é um processo complexo, que requiere coordenação de esforços para uma terapêutica eficaz e para resolução dos problemas resultantes da hipotermia induzida. É necessário introduzir no protocolo as funções de toda a equipa (médicos, enfermeiros, administração e responsáveis da transferência entre serviços). O conhecimento do protocolo por parte de todos os serviços é necessário para que a terapêutica não seja comprometida. [6]

Na elaboração do protocolo devem abordar-se critérios de inclusão e exclusão, métodos de manuseamento da fase de indução, de manutenção e do reaquecimento, não esquecendo as complicações possíveis. [9, 14] Os critérios variam de acordo com a instituição que o elabora.

No protocolo deve estar descrito o local de início da indução da hipotermia [14], embora dúvidas persistam sobre qual é o momento ideal. [9]

A determinação do período de arrefecimento e a temperatura alvo, com base nas evidências atuais, são essenciais. Assim sendo, a temperatura alvo pode situar-se entre os 36°C e os 32°C, de acordo com a decisão da equipa que desenvolve o protocolo. As recomendações atuais indicam 12 a 24 horas de hipotermia, embora sejam necessário mais estudos que relacionem o tempo de hipotermia com os resultados neurológicos. [9, 10]

A tecnologia de arrefecimento tem evoluído. Os métodos de eleição devem ser aqueles com capacidade de controlar continuamente a temperatura, através de sistemas de *feedback* integrados, ou seja, capazes de regular automaticamente o aparelho de arrefecimento de acordo com a monitorização registada. Devem ser evitadas as bolsas de gelo e as mantas molhadas, uma vez que o tempo para atingir a temperatura alvo é muito maior e o controlo da temperatura é inferior. Assim, são preferíveis outros métodos de arrefecimento de superfície e todos os endovasculares pela velocidade de arrefecimento e segurança que conferem. Contudo, outros métodos referidos anteriormente podem ser aplicados se devidamente protocolados e desde que sejam eficazes nos objetivos traçados e estejam disponíveis. [2, 14, 17] Durante a hipotermia de superfície é necessário controlar o estado da pele. Os métodos de superfície são mais acessíveis e fáceis de manipular. [31] Os métodos endovasculares são rápidos e eficazes na hipotermia, no entanto, difíceis de colocar por clínicos não treinados. São uma boa opção para arrefecimento central rápido em meio hospitalar. [14]

Independentemente do método de arrefecimento adotado é aconselhado que tenha um sistema contínuo automático de *feedback* da temperatura, de forma a atingir a temperatura pretendida, evitar o sobreaquecimento, evitar oscilações exageradas durante a fase de manutenção e permitir uma taxa de aquecimento adequada. [14] A maioria dos protocolos atuais usa diferentes métodos de arrefecimento de forma a otimizar todo o processo. [2, 14, 17]

O controlo da temperatura pode ser central ou periférico. Do conjunto apresentado a regulação por termístor esofágico é um dos métodos possíveis para a monitorização contínua. O termístor localiza-se no esófago médio, sendo que a sua localização pode ser controlada por radiografia. [14]

Um cateter arterial pode ser necessário para monitorizar a PA central e realização de gasometrias. A colocação deve ser feita durante a fase de indução, uma vez que posteriormente a vasoconstricção dificulta o procedimento. Oximetria de pulso contínua não é fiável durante a hipotermia. [14]

EEG contínuo é útil para detetar atividade convulsiva, especialmente se sob o efeito de bloqueio neuromuscular para prevenção dos tremores. Todavia, é difícil de ser interpretado pela equipa de enfermagem responsável pelo controlo do doente. [14]

Embora raros, os métodos de abordar os efeitos adversos devem figurar no protocolo. A monitorização hidroeletrólítica em períodos de 6 a 8 horas é recomendada. O controlo da glicémia é importante para o prognóstico geral do doente. [14]

A prevenção de infeções com atitudes como a elevação da cabeça da cama cerca de 30° e outras medidas para redução da pneumonia associada à ventilação mecânica são imprescindíveis no protocolo. A radiografia torácica diária também pode ser útil para despiste de pneumonias. [14]

Embora indispensável [17], não há um protocolo fixo para a prevenção do tremor. Mas a maioria baseia-se na sedação e bloqueio neuromuscular. [14, 15, 17] Os sedativos, os bloqueadores neuromusculares, os anti-convulsivantes e analgésicos são afetados pelas baixas temperaturas resultantes da hipotermia. As doses devem ser adaptadas às condições da terapêutica (reduzir doses com principal enfoque nos fármacos com semivida longa). [11, 14, 17] A monitorização da toxicidade medicamentosa é um cuidado indispensável. [14] A analgesia e a anestesia adequadas, durante a HT, são questões que necessitam de ser estudadas. [17] Dr. Chamorro e a equipa, pós investigação sugere Remifentanil a 6 µg/kg/h

como opção analgésica e cisatracurium para prevenir o tremor. [17] Maximilian Mulder opta e sedar os doentes com propofol 20µg/kg/min ou paralisar com 40µg/kg/min; enquanto a analgesia é exercida por fentanil 50µg/hora que deve ser reduzido durante o reaquecimento mas mantendo o conforto do doente. [28] Os estudos tendem a reduzir ao máximo a sedação. [17, 28] Contudo, é necessário criar evidência para otimização da tabela terapêutica. Em alguns protocolos favorece-se o uso do BNM em detrimento da sedação. [17] Para controlo do efeito e das complicações resultantes da administração de BNM, o teste denominado *train of four* pode ser útil. [15] Para controlo dos fenómenos convulsivos (comuns após paragem cardíaca mas disfarçados pela terapêutica) pode-se monitorizar o índice biespectral. [17] Intensivistas não estão convencidos do valor do índice biespectral e do EEG para os objetivos delineados (referidos anteriormente). Contudo, é necessário apresentar melhores soluções antes de excluir qualquer tipo de monitorização. [17]

A terapêutica pode atrasar a recuperação da consciência [4, 11], contudo, deve-se tentar reduzir o mais rapidamente possível a sedação e a paralisação, mantendo o mínimo possível até à extubação. [28]

A equipa de enfermagem é um fator importante do tratamento e deve figurar no protocolo. A correta avaliação neurológica necessita de formação adequada. [14] O prognóstico deve ser adiado pelo menos até às 72 horas. [2, 28]

O reaquecimento deve ser realizado a uma taxa de 0,25°C-0,5°C por hora. [2, 14] Sendo aconselhada a interrupção do BNM durante o aquecimento. [2] A hipotensão por vasodilatação periférica é uma complicação a ser vigiada. O aquecimento pode ser passivo ou ativo, contudo deve evitar a hipertermia. Deve ser evitada até 48 horas pós tratamento. A manutenção da normotermia pode ser conseguida com recurso aos mecanismos de arrefecimento. [14]

As alterações hidroeletrólíticas e outras devem ser vigiadas. [10, 11] No protocolo devem constar os intervalos de tempo propostos para realização de gasometrias, medições de glicémia e de iões séricos. Alguns sugerem 4 a 6 horas de intervalo durante a hipotermia. [11]

A melhoria do protocolo só é conseguida se houver uma avaliação constante da aplicação prática e da eficácia do mesmo. O recurso à literatura mais recente é útil e indispensável. A comunicação dentro da equipa é importante para que o protocolo possa ser atualizado. Manter sempre uma boa coordenação com as instituições responsáveis pelo estudo da paragem cardíaca. [14]

A aplicação adequada do protocolo necessita de uma equipa bem preparada. [15]

O modo de monitorização da temperatura ainda não é consensual. [12] Contudo, a associação de diferentes métodos parece ser útil [10] e aconselha-se dar prioridade aos métodos de registo de temperatura central.[11]

Embora todas as sugestões e protocolos existentes, a educação e a exposição aos protocolos não têm demonstrado resultados globais. [2]

Sucintamente os passos para a implementação adequada da HT são:

- a. Criar uma equipa líder com especialistas dos cuidados de emergência, dos cuidados intensivos, cardiologistas, neurologistas, imagiologistas. Envolver a equipa de enfermagem, uma vez que o trabalho de manutenção do arrefecimento e os cuidados contínuos serão suportados por esta equipa [6];
- b. Desenvolver um protocolo assinado por toda a equipa e que descreva a forma de indução da hipotermia (métodos, instrumentos, temperatura alvo e tempo de manutenção), monitorização da temperatura (com os intervalos adequados, ou contínua), protocolos de aquecimento (se é passiva ou ativa, temperatura alvo e cuidados específicos), atuação sobre o tremor, vigilância das convulsões e dos efeitos da terapia farmacológica e o papel da equipa que lidera a HT [6];

- c. Desenvolver um plano educacional (instruir sobre: o funcionamento do protocolo, os métodos de arrefecimento e vigilância dos efeitos adversos) [6];
- d. Manter um controlo regular dos doentes para ser possível discutir a adesão à terapêutica (por parte dos doentes e clínicos) e possíveis alterações[6];
- e. Recolher informação de cada doente para ser analisada pelo líder de equipa. [6]

Como exemplo de um protocolo, apresenta-se em anexo o protocolo do Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Anexo I a III).

### **Discussão/ Conclusão**

A HT é a única terapêutica que demonstra uma melhoria significativa na sobrevivência e nos resultados neurológicos. [18, 19, 25] Contudo, os fatores independentes que influenciam a hipotermia não são totalmente conhecidos. Questões como a temperatura ideal, a taxa de arrefecimento, a taxa de aquecimento e o prognóstico na HT são questões com algum consenso mas que necessitam de um estudo mais aprofundado e cuidado. Para tal é necessário começar na investigação básica dos efeitos fisiológicos da hipotermia, da lesão pós PC e das causas de morte exatas dos doentes submetidos a HT.

As recomendações atualizadas pelas entidades responsáveis, em 2010, recomendam HT (arrefecimento até 32°C a 34°C durante 12 a 24 horas) a doentes adultos inconscientes, pós PC com FV, fora do hospital e com RCE (evidência de classe I). [9, 10, 13] As instituições referidas referem possíveis benefícios em PC em meio hospitalar ou noutros ritmos, como TVSP ou assistolia (evidência de classe IIb) [9, 10, 13], aconselham também o evitamento do reaquecimento em doentes espontaneamente hipotérmicos (superior a 32°C) pós ressuscitação de PC durante as 48 horas após RCE. [9, 10, 13] As indicações referidas são ainda hoje os parâmetros pelos quais se regem os protocolos de HT.



Embora a sua aplicação pelo mundo médico não esteja no nível pretendido [25], o recurso à HT tem aumentado. [25] Guias de orientação e riscos incertos levam a que nem todos os centros apliquem HT aos seus doentes.[25] As complicações derivadas dos efeitos fisiológicos e farmacológicos da HT parecem ser dissuasoras, uma vez que não estão totalmente desvendadas e algumas são de difícil controlo.

O estudo em doentes em meio intra-hospitalar ou em doentes com ritmos não desfibrilháveis, que estão fora das recomendações atuais, começa a emergir, e os resultados são prometedores.

O máximo proveito da terapêutica pode enquadrar-se no prognóstico adequado. Processo e métodos de prognóstico não estão esclarecidos e necessitam de melhores evidências. [25] Um prognóstico precoce inadequado pode condicionar a vida do doente, o que coloca questões éticas importantes. [28] Melhoria do prognóstico pode diminuir a mortalidade verificada em doentes tratados com HT pós PC e o aparecimento de resultados neurológicos inesperados.

A evolução dos métodos de arrefecimento tem sido rápida e com bons resultados

Apesar da contradição de alguns estudos, a maioria aponta numa direção bem definida.

As conclusões fundamentais recolhidas no trabalho foram:

- A história demonstrou os benefícios e malefícios da hipotermia;
- A HT é a única terapêutica com evidências na melhoria neurológica pós PC;
- O início precoce da indução da hipotermia melhora os resultados finais;
- A taxa de aquecimento e arrefecimento deve ser controlada, uma vez que pode aumentar o risco de complicações;
- O tremor é uma resposta fisiológica que deve ser combatida;
- A terapêutica de suporte e a monitorização deve ser adaptada às condições presentes, evitando efeitos adversos graves;

- A realização do protocolo é um ato indispensável para a implementação da HT num sistema de saúde;
- O prognóstico deve ser um ato cuidadoso e necessita de uma investigação melhorada na era da HT;
- Novas evidências são necessárias para a evolução da HT noutras áreas (PC intra-hospitalar, ritmos não desfibrilháveis e causas não cardíacas de PC).

### **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Jorge Manuel Pericão Costa Pimentel pela disponibilidade na orientação na Tese de Mestrado do 6º ano de Medicina e à minha família e amigos pela paciência e apoio.

### **Bibliografia**

1. Holzer, M., *Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest*. N Engl J Med, 2010. **363**(13): p. 1256-64.
2. Perman, S.M., et al., *Timing of neuroprognostication in postcardiac arrest therapeutic hypothermia\**. Crit Care Med, 2012. **40**(3): p. 719-24.
3. Weng, Y. and S. Sun, *Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in adults: mechanism of neuroprotection, phases of hypothermia, and methods of cooling*. Crit Care Clin, 2012. **28**(2): p. 231-43.
4. Adler, J. *Therapeutic Hypothermia*. 2005 Apr 30, 2014 [cited 2014 24-November ]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/refarticle-srch/812407-overview>.
5. Girotra, S. and P.S. Chan, *Trends in survival after in-hospital cardiac arrest*. N Engl J Med, 2013. **368**(7): p. 680-1.

6. Lampe, J.W. and L.B. Becker, *State of the art in therapeutic hypothermia*. *Annu Rev Med*, 2011. **62**: p. 79-93.
7. Alzaga, A.G., M. Cerdan, and J. Varon, *Therapeutic hypothermia*. *Resuscitation*, 2006. **70**(3): p. 369-80.
8. Nolan, J.P., et al., *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): p. 118-21.
9. Peberdy, M.A., et al., *Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. *Circulation*, 2010. **122**(18 Suppl 3): p. S768-86.
10. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary*. *Resuscitation*, 2010. **81**(10): p. 1219-76.
11. McKean, S., *Induced moderate hypothermia after cardiac arrest*. *AACN Adv Crit Care*, 2009. **20**(4): p. 342-53; quiz 354-5.
12. Feitosa-Filho, G.S., et al., *Therapeutical hypothermia after cardiopulmonary resuscitation: evidences and practical issues*. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2009. **21**(1): p. 65-71.
13. Hazinski, M.F., et al., *Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations*. *Circulation*, 2010. **122**(16 Suppl 2): p. S250-75.
14. Kupchik, N.L., *Development and implementation of a therapeutic hypothermia protocol*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(7 Suppl): p. S279-84.
15. Gardner, G. and S. MacDonald, *Caring for patients receiving therapeutic hypothermia post cardiac arrest in the intensive care unit*. *Can J Cardiovasc Nurs*, 2013. **23**(3): p. 15-7.

16. Bucher, L., et al., *Improving outcomes with therapeutic hypothermia*. Dimens Crit Care Nurs, 2013. **32**(3): p. 147-51.
17. Haenggi, M., *Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: it is time to build evidence*. Anesth Analg, 2010. **110**(5): p. 1259-60.
18. Alkadri, M.E., et al., *State-of-the-art paper: Therapeutic hypothermia in out of hospital cardiac arrest survivors*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **82**(4): p. E482-90.
19. Varon, J., P.E. Marik, and S. Einav, *Therapeutic hypothermia: a state-of-the-art emergency medicine perspective*. Am J Emerg Med, 2012. **30**(5): p. 800-10.
20. Bernard, S.A., et al., *Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial*. Circulation, 2010. **122**(7): p. 737-42.
21. Haugk, M., et al., *Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest*. Crit Care, 2011. **15**(2): p. R101.
22. Bro-Jeppesen, J., et al., *The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest*. Resuscitation, 2009. **80**(2): p. 171-6.
23. Mulder, M. and R.G. Geocadin, *Uncertainties of death and dying in the era of therapeutic hypothermia: Impact on patient care and research*. Resuscitation, 2013. **84**(3): p. 271-3.
24. Nielsen, N., et al., *Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2013. **369**(23): p. 2197-206.
25. Mikkelsen, M.E., et al., *Use of therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest*. Crit Care Med, 2013. **41**(6): p. 1385-95.
26. Dell'Anna, A.M. and F.S. Taccone, *Prehospital therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest*. Jama, 2014. **311**(21): p. 2233.

27. Terman, S.W., et al., *Impact of presenting rhythm on short- and long-term neurologic outcome in comatose survivors of cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia*. Crit Care Med, 2014. **42**(10): p. 2225-34.
28. Mulder, M., et al., *Awakening and withdrawal of life-sustaining treatment in cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia\**. Crit Care Med, 2014. **42**(12): p. 2493-9.
29. Bouwes, A., et al., *The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest*. Resuscitation, 2012. **83**(8): p. 996-1000.
30. Bro-Jeppesen, J., et al., *Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C Versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial\**. Crit Care Med, 2015. **43**(2): p. 318-27.
31. Seder, D.B. and R.R. Riker, *Complications of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: does the type of cooling device matter?* Crit Care Med, 2011. **39**(3): p. 582-3.
32. Johansen, M.E., et al., *Mild induced hypothermia: effects on sepsis-related coagulopathy--results from a randomized controlled trial*. Thromb Res, 2015. **135**(1): p. 175-82.
33. Nair, S.U. and J.B. Lundbye, *The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome*. Resuscitation, 2013. **84**(5): p. 626-9.
34. Geurts, M., et al., *Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2014. **42**(2): p. 231-42.
35. Paik, U.H., et al., *Success rates and procedure times of oesophageal temperature probe insertion for therapeutic hypothermia treatment of cardiac arrest according to insertion methods in the emergency department*. Emerg Med J, 2013. **30**(11): p. 896-900.

36. Girotra, S., et al., *Trends in survival after in-hospital cardiac arrest*. N Engl J Med, 2012. **367**(20): p. 1912-20.
37. Bjelland, T.W., et al., *Concentrations of remifentanyl, propofol, fentanyl, and midazolam during rewarming from therapeutic hypothermia*. Acta Anaesthesiol Scand, 2014. **58**(6): p. 709-15.

## **Anexos**

**Anexo I.** Protocolo de Hipotermia Terapêutica do Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### ***HIPOTERMIA TERAPÊUTICA - PROTOCOLO***

#### **PRINCÍPIOS GERAIS**

A Paragem Cardiorespiratória (PCR) é a mais frequente causa isolada de Isquémia Cerebral Global (ICG). Estima-se em 40 – 130 casos por 100.000 habitantes nos países industrializados. É provavelmente a manifestação mais importante da síndrome pós-PCR.

Hoje em dia parece ser consensual que a capacidade de sobreviver sem sequelas a uma situação de anóxia isquémica aumenta significativamente com a Hipotermia Terapêutica (HT) de protecção e de preservação.

Temos de ter em consideração que a ressuscitação cardiopulmonar não acaba com a recuperação da actividade circulatória mas sim com o retorno da função cerebral e estabilização global do doente de forma a este voltar à sua vida activa.

Depois de vários estudos clínicos e experimentais e já constando das recomendações terapêuticas emanadas pelas Sociedades Americana e pelo ILCOR, em Novembro de 2005, o Conselho Europeu de Ressuscitação reconhece a eficácia da HT na ressuscitação cerebral, consignando-lhe um artigo nas últimas Guidelines.

#### **INDICAÇÕES**

Doentes vítimas de PCR presenciada, nas primeiras 12 horas de evolução.

#### **COMPLICAÇÕES**

Os estudos revelam que os benefícios da HT na PCR, sobretudo por fibrilhação ventricular, ultrapassam de longe as complicações da técnica, ainda mais quando se usa a HT ligeira (32 – 34°C). No entanto, elas existem e devem ser conhecidas e acauteladas.

## PROCEDIMENTO

### MATERIAL NECESSÁRIO

- Ventilação mecânica;
- Cateter venoso central, linha arterial
- Sedação e curarização;
- Soro fisiológico gelado (4º);
- Termómetro timpânico
- Equipamento de arrefecimento corporal;
- Sacos de gelo.
- EEG – Monitorização contínua

Identificar e tratar a causa de PCR.

Sedar, analgesiar e curarizar, mantendo o doente sob ventilação mecânica durante 48 horas;

- Propofol em perfusão contínua
- Evitar benzodiazepinas quando possível
- Analgesia ( remifentanil/ fentanil)
- Curarização

### **Se a PCR ocorreu há menos de 12 horas:**

- Induzir imediatamente a HT com um bólus IV de 30 ml/Kg peso de soro fisiológico gelado (4ºC).
- Monitorizar frequentemente a temperatura (timpânica 30/30 minutos).
- Lavagem gástrica e vesical com soro gelado (4º), se dificuldade em atingir a temperatura desejada com as outras medidas de arrefecimento
- Obter, por todos os meios disponíveis e rapidamente (t<2 horas), uma temperatura- alvo de 32 – 34ºC.



Progredir das formas menos agressivas para as mais eficazes: sedação, curarização, arrefecimento externo com gelo, cobertores ou ar frio. Usar circulação extra-corporal quando necessário, o que pode ser feito com o mesmo equipamento que se utiliza nas técnicas dialíticas contínuas.

Nunca permitir que o doente tenha temperatura central, timpânica, superior a 36°C.

Nenhuma técnica terapêutica ou diagnostica deve atrasar o início da HT. Efectuar o registo da HT em impresso próprio (Impresso 1).

## MANUTENÇÃO

- Vigiar as complicações típicas da HT:
- Vigiar alterações cutâneas (exp: queimaduras)
- Monitorização das disritmias
- Instabilidade hemodinâmica
  - Manter TAM $\geq$ 90 mmHg
- Hemorragia por coagulopatia
- Pneumonia /Sépsis
- Convulsões/ mioclonias (levtiracetam)
- Controlo do “shivering”, com curarização
- Monitorização de eletrólitos, gases sangue (monitorização de 8/8H)
- Culturas microbiológicas se suspeita infecção
- Dieta 0 – 48 horas

### *Às 24 horas:*

- Re-aquecimento passivo (0,3°C/h) até temp. = 36°C em 6 a 8 horas

**Anexo I.** Protocolo de Hipotermia Terapêutica do Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (continuação)

- Remover a curarização, analgesia
- Manter sedação até obter temp. = 36º
- Proceder à avaliação neurológica
  
- *Às 48h realização de TAC CE*

**Normas de Orientação Específicas**

Após as 48 horas, se o coma se mantiver, reiniciar sedação e manter o doente sob ventilação Mecânica por mais 48 horas; Após as 96 horas, se o coma se mantiver, efectuar traqueostomia e considerar transferência para a enfermaria aos 8 dias.

**Anexo II.** Folha de registo do Protocolo de Hipotermia Terapêutica do Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<p><b>Causa da PCR:</b> _____</p> <p><b>Tempo de PCR :</b> ____ min</p> <p><b>Local da PCR:</b> Pré-hosp. / Intra-hosp</p> <p><b>Tempo ocorrido PCR-34°C</b> ____ horas</p> <p><b>NSE 0h: NSE 24h: NSE 48h: NSE 72h: NSE 96h:</b></p>	<p>Etiqueta (Nome, idade, no processo)</p>
<p><b>1a TAC-CE :</b></p> <p><b>2a TAC-CE ( 48h) :</b></p> <p><b>Métodos de arrefecimento:</b> _____</p> <p><b>Bólus inicial? Não; Sim</b> _____ ml/ _____ mins</p> <p><b>Temp. inicial:</b> _____ °C</p>	

**Anexo II.** Folha de registo do Protocolo de Hipotermia Terapêutica do Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (continuação)

Temp. alvo 32-34°C aos \_\_\_\_\_min

Re-aquecimento (24h) – até 36° em \_\_\_\_\_hrs

**Complicações com o doente durante HT:**

**Score neurológico - Cerebral Performance Category (CPC):**

*Na alta* \_\_\_\_\_

*Aos 6 meses* \_\_\_\_\_

(CPC 1-2 – bom outcome)  
(CPC 3-5 – mau outcome)

**Anexo III.** Folha de registo de Enfermagem de Protocolo de Hipotermia Terapêutica do Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Folha de Registo de Enfermagem Protocolo de Hipotermia Terapêutica

Identificação do doente	Nome: _____		Etiqueta do doente			
	Idade: _____	♂ <input type="checkbox"/> ♀ <input type="checkbox"/>				
	Causa da PCR: _____					
Tempo da PCR: _____ (min)    Hora da PCR: _____						
Local da PCR: Intra-hospitalar <input type="checkbox"/> Extra-hospitalar <input type="checkbox"/>						
Pre-arrefecimento	Temperatura: Axilar <input type="checkbox"/> Timpânica <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/> _____ °C					
	Temperatura inicial: _____ °C					
ECG inicial: _____; TA: _____ mmHg; PAM: _____ mmHg; FC: _____ bat/min    SATO2: _____ %						
Arrefecimento	Sedação: Propofol <input type="checkbox"/> _____ ml/h;    Midazolam <input type="checkbox"/> _____ ml/h					
	Analgesia: Fentanil <input type="checkbox"/> _____ ml/h;    Remifentanil <input type="checkbox"/> _____ ml/h					
	Curarização: Cisatracurium <input type="checkbox"/> _____ ml/h    Outro <input type="checkbox"/> _____					
	SF gelado: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> volume: _____ ml    Tempo de infusão: _____ min    Hora início: _____					
	Manta térmica <input type="checkbox"/> Soros gelados <input type="checkbox"/> Lavagens gástricas/vesicais <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> _____ (quais)					
Manutenção arrefecimento (durante 24 horas)	Hora	Temperatura (°C)	Hora	Temperatura (°C)	Hora	Temperatura (°C)

**Anexo III.** Folha de registo de Enfermagem de Protocolo de Hipotermia Terapêutica do Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (continuação)

Folha de Registo de Enfermagem Protocolo de Hipotermia Terapêutica

	Temp. alvo (34°C) às: ___h___min      Temp. mínima: _____ °C Suporte de vasoativos: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Qual/quais _____ Dose _____ ml/h Correção de electrólitos: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Qual/quais _____ Dieta 0 (48 horas): Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Alterações fisiológicas ou complicações da HT: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Qual/quais _____ Interrupção precoce da HT: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Causa _____			
Aquecimento (às 24 horas)	Hora de início: _____ Temperatura inicial: _____ °C Cobertores/colcha <input type="checkbox"/> Manta térmica de aquecimento <input type="checkbox"/> Soros aquecidos <input type="checkbox"/> Lavagens gástricas/vesicais com soros aquecidos <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> _____ (quais)			
	Hora*	Temperatura (°C)	Hora*	Temperatura (°C)
	Inicial -			
			8.ª	
<p><b>*Avaliação e registo horário da temperatura</b></p> Temperatura alvo 36°C às: ___h___min Suspensão da curarização: Sim <input type="checkbox"/> Hora _____ Não <input type="checkbox"/> Suspensão da analgesia: Sim <input type="checkbox"/> Hora _____ Não <input type="checkbox"/> Suspensão da sedação às ___h___min Escala Glasgow: _____				
Avaliação	<p><b>48 horas:</b> TAC Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Escala Glasgow: _____                  Reinício Sedação: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ventilação Mecânica Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/></p>			
	<p><b>96 horas:</b> Escala Glasgow: _____ Ventilação Mecânica Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>                  Traqueotomia Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>                  Transferência do doente para outro serviço: Sim <input type="checkbox"/> Data: ___/___/___ Não <input type="checkbox"/>                  Escala Glasgow do doente no momento da alta: _____</p>			