

Hipotermia neuroprotetora tardia

Late hypothermic neuroprotection

Silvia Mónica Cárdenas Prado^{1,2}, Cleiton Dutra Magalhães¹, Alexandre Cristo Rodrigues¹, Sérgio Hitoshi Tajima¹, Paulo Eduardo Alves Mattos de Oliveira¹, Fábio Hiroshi Egawa¹, Ronaldo Tadeu Coppini¹, Cláudia Sheila Mangili¹, Sheila Vieira Vilaça¹, Eduardo Lourenço¹, José Carlos Ticon Batista Reis¹, Alberto Ocampo Macedo¹

Recebido do Hospital Geral Jesus Teixeira da Costa – Guaianases, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A parada cardiorrespiratória é um evento de alta mortalidade. A isquemia cerebral difusa relacionada ao hipofluxo cerebral frequentemente leva à injúria neurológica grave e ao desenvolvimento de estado vegetativo persistente. A hipotermia terapêutica representa um importante avanço no tratamento da encefalopatia anóxica pós-parada cardíaca. Seus efeitos neuroprotetores têm sido amplamente demonstrados em várias situações de isquemia neuronal. Apesar de ser um procedimento associado com redução de mortalidade nestes pacientes, a hipotermia ainda é um tratamento subutilizado no manejo da síndrome pós-ressuscitação. Nosso objetivo foi demonstrar que a hipotermia neuroprotetora tem efeito benéfico mesmo realizada tardiamente naqueles pacientes comprovadamente encefalopatas como consequência de baixo fluxo cerebral devido à parada cardiorrespiratória que mantém um nível neurológico baixo (Glasgow abaixo de 8). Este fato é demonstrado pelo não uso de substâncias neurodepressoras nas últimas 48 horas, e o ganho para o paciente seria maior que os prováveis riscos que a hipotermia pode ocasionar. Este relato mostra os efeitos benéficos no paciente submetido ao tratamento da hipotermia neuroprotetora tardiamente, evoluindo satisfatoriamente, visto que foi devolvido à sociedade em Glasgow 14 e com independência suficiente para atender suas necessidades humanas básicas. Era um paciente do sexo masculino, 25 anos, pardo, solteiro, imigrante ilegal oriundo da Bolívia, auxiliar de costura, com história de mal súbito enquanto praticava futebol com amigos em quadra ao ar livre. Deu entrada no pronto-socorro em parada cardiorrespiratória por taquicardia ventricular. Foram realizadas manobras de

reanimação com cardioversão elétrica e massagem cardíaca e não houve relato do tempo de parada cardíaca. Foi transferido para a unidade de terapia intensiva adulto com hipótese diagnóstica de encefalopatia anóxica pós-parada cardiorrespiratória sem uso de drogas vasoativas em Glasgow 6.

Descritores: Parada cardíaca; Hipotermia; Hipóxia encefálica; Escala de resultado de Glasgow; Ressuscitação; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Cardiac arrest is a high-mortality event. Brain hypoflow-related diffuse cerebral ischemia often leads to severe neurological injury, and to the development of a persistent vegetative state. Therapeutic hypothermia is an important advance in the treatment of anoxic encephalopathy after cardiac arrest. Its neuroprotective effects have been widely demonstrated in several situations of neuronal ischemia. Although the procedure is associated with reduced mortality, hypothermia is still an underused treatment in the management of post-resuscitation syndrome. Our goal was to demonstrate that neuroprotective hypothermia is effective even when performed late in patients with encephalopathies from brain hypoflow due to cardiac arrest with a low neurological level (Glasgow below 8). This is demonstrated by the lack of neurodepressant substances in the previous 48 hours, and patient benefit would be higher than the probable risks that hypothermia could cause. This report shows the beneficial effects in the patient undergoing delayed neuroprotective hypothermia, who progressed satisfactorily, since taken back to Glasgow 13 with sufficient independence to meet basic human needs. The patient was a male of 25 years old, dark-skinned, single, an illegal immigrant from Bolivia, sewing assistant, with a history of sudden cardiac arrest, which occurred while playing soccer outdoors. He was admitted to the emergency room in cardiopulmonary arrest (CPA) due to ventricular tachycardia. Resuscitation maneuvers with electrical cardioversion and cardiac massage were performed, and there is no reported time of cardiac arrest. He was transferred to the Adult Intensive Care Unit with a diagnosis hypothesis of anoxic encephalopathy after cardiac arrest, with no use of vasoactive drugs in Glasgow 6.

Keywords: Heart arrest; Hypothermia; Hypoxia, brain; Glasgow outcome scale; Resuscitation; Humans; Case reports

1. Hospital Geral Jesus Teixeira da Costa – Guaianases, São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Divisão da Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 30/09/2015 – Data de aceite: 30/09/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Silvia Mónica Cárdenas Prado
Avenida Miguel Achiole da Fonseca, 1.092 – Guaianases
CEP: 08461-110 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2551-3413 – E-mail: silvia.monica@hc.fm.usp.br

INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória é uma emergência médica definida como a cessação súbita e inesperada das funções vitais, caracterizada pela ausência de batimentos cardíacos e de movimentos respiratórios, e irresponsividade a estímulos.⁽¹⁾ A despeito da evolução e do aperfeiçoamento das manobras de reanimação, a mortalidade dos pacientes vítimas de parada circulatória persiste muito elevada.⁽¹⁾ A parada cardiorrespiratória causa cessação abrupta do fluxo sanguíneo cerebral, produzindo isquemia dos neurônios.⁽²⁻⁴⁾ A extensão do dano neurológico depende do grau de hipoxemia ao qual o tecido cerebral é submetido, ocorrendo dano permanente após 5 a 10 minutos da completa cessação do fluxo sanguíneo.⁽⁴⁾ O estado vegetativo persistente representa o extremo desta gravidade e caracteriza-se por um estado de inconsciência completa de si mesmo e do ambiente e de irresponsividade a estímulos, com a manutenção do ciclo sono-vigília. Estima-se que 10 a 30% dos sobreviventes pós-PCR evoluam com estado vegetativo.⁽⁴⁾ O custo associado aos cuidados destes doentes pode atingir as cifras dos bilhões de dólares a cada ano.

Muitos estudos têm tentado encontrar fatores prognósticos que possam identificar os pacientes com maior risco de desenvolver estado vegetativo persistente. Exame físico neurológico, eletroencefalograma, tomografia computadorizada, marcadores bioquímicos de lesão neuronal, potencial evocado somatossensorial, enfim, todos estes métodos têm suas limitações e produzem avaliações pouco acuradas do prognóstico, em maior ou menor grau.

A hipotermia terapêutica (HT) tem demonstrado ser um tratamento eficaz em reduzir o dano isquêmico cerebral produzido durante diferentes insultos neurológicos, como no trauma de crânio, nos acidentes vasculares cerebrais, na hemorragia subaracnoide e na anóxia induzida pela parada cardíaca.⁽⁵⁻⁷⁾ A hipotermia reduz a demanda cerebral de oxigênio, promovendo proteção contra isquemia.⁽⁷⁾ Várias evidências sugerem que a HT reduz a mortalidade dos pacientes comatosos sobreviventes pós-parada cardiorrespiratória.⁽¹⁾

Dois estudos importantes, concluídos em 2002, consolidaram o uso da HT ao randomizarem pacientes comatosos sobreviventes pós-parada cardiorrespiratória fora do hospital, nos ritmos de fibrilação ventricular (FV) e taquicardia ventricular (TV) sem pulso, a um período de hipotermia leve (entre 32°C e 34°C) durante 12 a 24 horas. Os pacientes submetidos à hipotermia tiveram menor mortalidade e maior taxa de desfechos neurológicos favoráveis quando comparados aos pacientes normotérmicos.^(1,2) Estes resultados vêm sendo consistentemente reproduzidos.^(1,2)

Apesar da alta eficácia da hipotermia em reduzir a extensão do dano neurológico pós-parada cardiorrespiratória, a HT tem sido subutilizada.⁽¹⁾

Assim, este relato pretende revisar os mecanismos de ação da hipotermia e seus efeitos no paciente crítico, com a finalidade de demonstrar que a melhora do quadro do paciente se deu pelo uso precoce da HT.⁽³⁾

A hipotermia inibe estes processos excitatórios deletérios para a célula. A hipóxia é responsável por alterações nas mem-

branas celulares que determinam a formação de edema citotóxico e quebra da barreira hematoencefálica. O resultado é o desenvolvimento de hipertensão intracraniana, que leva a um ciclo vicioso de isquemia cerebral. A hipotermia tem a capacidade de reduzir a permeabilidade vascular, minimizando o aparecimento de edema cerebral.⁽⁶⁾

A isquemia-reperfusão gera grandes quantidades de radicais livres, como peróxido de hidrogênio, superóxido e peroxidnitrato. Estas moléculas são deletérias para a célula, pois causam a peroxidação das membranas celulares. O dano oxidativo é reduzido sob condições de hipotermia e é tanto menor quanto menor for a temperatura. Associado ao dano oxidativo existe também um desbalanço na liberação de mediadores pró-inflamatórios (fator de necrose tumoral alfa - TNF- α e interleucina 1 - IL-1), que também é minimizado a temperaturas mais baixas.⁽³⁾

Outro mecanismo implicado nos efeitos neuroprotetores da hipotermia parece ser a indução de efeitos anticoagulantes, que ocorrem a temperaturas abaixo dos 35°C. A ativação da coagulação tem um papel importante no desenvolvimento da injúria de isquemia-reperfusão, com formação de fibrina e bloqueio da microcirculação. A hipotermia interfere também na liberação de endotelina e tromboxano A2, dois potentes vasoconstritores e agregantes plaquetários. Ela ainda produz diversos efeitos fisiológicos, e entendê-los é essencial para que um maior benefício do resfriamento seja alcançado. Eles estão apresentados no quadro 1. A HT constitui-se em quatro fases: identificação dos pacientes; indução da hipotermia; manutenção e reaquecimento.

Quadro 1. Efeitos da hipotermia.

Redução das demandas metabólicas cerebrais
Queda no consumo de oxigênio e na produção de dióxido de carbono
Redução da pressão intracraniana
Desvio da curva de hemoglobina para esquerda
Tremores
Bradycardia
Hipotensão
Arritmias
Prolongamento do espaço PR e QRS
Aparecimento de ondas de Osborn no eletrocardiograma
Queda do débito cardíaco
Queda das pressões de enchimento ventricular
Diminuição da motilidade gastrointestinal
Diurese profusa
Resistência insulínica
Diminuição da imunidade
Coagulopatia
Fluxo intracelular de potássio, magnésio e cálcio
Alteração da farmacodinâmica e farmacocinética das drogas

A temperatura-alvo a ser atingida é 32 a 34°C. Estudos randomizados e prospectivos com controles históricos demonstraram o benefício neuroprotetor destes níveis de temperatura.

Este alvo representa um equilíbrio entre os benefícios clínicos e os efeitos adversos, que se exacerbam muito em temperaturas mais baixas. Arritmias cardíacas são frequentes abaixo de 31°C e, abaixo de 28°C, o risco de FV aumenta muito. Além disto, esta faixa de temperatura (32 a 34°C) é facilmente atingida com métodos não invasivos de resfriamento. A monitorização inicial do paciente deve incluir eletrocardiograma contínuo, balanço hídrico e medida invasiva da pressão arterial. Sedação e analgesia adequadas são aspectos fundamentais durante a indução da HT. O tremor é uma resposta fisiológica normal na tentativa de manter a temperatura corporal. O aparecimento de tremores é contraproducente, pois gera calor e retarda o processo de resfriamento, além de aumentar muito o consumo de oxigênio e a pressão intracraniana. Midazolan e fentanil são drogas utilizadas de rotina.⁽⁶⁾

Estudos já demonstraram que o hiper-resfriamento acontece quase invariavelmente, podendo ter complicações graves, caso muito profundo ou prolongado.⁽⁵⁾ O hiper-resfriamento é menos comum com o uso de equipamentos comerciais de resfriamento de superfície. Tais equipamentos consistem em pás revestidas de gel condutor de calor, aderidas sobre a pele, que cobrem aproximadamente 40% da superfície corporal conectadas a uma unidade termorreguladora. O sistema aumenta ou diminui a temperatura da água circulante em resposta à temperatura-alvo e à temperatura do paciente. A velocidade média para atingir a temperatura-alvo com este sistema é em torno de 1,4°C/hora de redução na temperatura. É um método seguro e eficaz, pois as variações de temperatura são mais controladas, tanto na indução quanto no reaquecimento.

Fase de reaquecimento

Esta fase começa após 24 horas do início da indução do resfriamento e deve ser lenta, em uma velocidade de 0,2 a 0,4°C/hora, durante 12 horas, até que se atinja a temperatura entre 35 e 37°C. O reaquecimento pode ser passivo ou ativo. O reaquecimento passivo até uma temperatura central de 35°C costuma levar em torno de 8 horas.⁽²⁾ Se for feito com a ajuda de manta térmica, esta deve ser retirada quando a temperatura alcançar 35°C.

Baseados em todas estas informações, apresentamos um relato de caso que favorece a aplicação deste tratamento em pacientes que apresentem encefalopatia anóxica pós-parada cardiorrespiratória.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo com abordagem retrospectiva, baseado nos dados obtidos no prontuário médico.

A análise dos dados foi realizada mediante as respostas clínicas favoráveis apresentadas pelo paciente após o tratamento. Os dados foram organizados estabelecendo as relações necessárias entre os dados obtidos e as hipóteses formuladas.

O presente relato foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral Jesus Teixeira da Costa, preservando a identidade do paciente.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 25 anos, pardo, solteiro, auxiliar de costura, boliviano, imigrante ilegal. História de mal súbito enquanto praticava futebol com amigos em quadra ao ar livre. Deu entrada no pronto-socorro em parada cardiorrespiratória por TV. Foram realizadas manobras de reanimação com cardioversão elétrica e massagem cardíaca, e não houve relato do tempo de parada cardíaca.

Após 4 dias, em 31 de julho de 2013, foi transferido para nosso serviço, com hipótese diagnóstica de encefalopatia anóxica pós-parada cardiorrespiratória, broncopneumonia, arritmia cardíaca e insuficiência respiratória aguda sem uso de drogas vasoativas, em Glasgow 6T.

A primeira tomografia de crânio foi realizada no nosso hospital e evidenciou parênquima cerebral com hipoatenuação cortical dos hemisférios bilateralmente, apagamento de sulcos e cisternas compatível com edema, com possibilidade de encefalopatia isquêmica.

No dia 2 de agosto de 2013, após discussão com o representante legal do paciente e a equipe médica da unidade de terapia intensiva tendo em conta a manutenção de um nível neurológico baixo (Glasgow 6), foi feita hipotermia neuroprotetora, na tentativa de diminuir o edema cerebral e as manifestações isquêmicas desta situação clínica. O paciente foi resfriado até 34°C e mantido assim por 24 horas (das 16h do dia 2 de agosto de 2013 até às 16h do dia seguinte). Permaneceu intubado por mais 5 dias, tendo sido extubado com sucesso, mantendo saturação de oxigênio em 98%, auxiliado por máscara de nebulização.

No dia 19 de agosto de 2013 recebeu alta da unidade de terapia intensiva adulto, após 20 dias de internação hospitalar, em Glasgow 10 (abertura ocular=4, resposta verbal=1 e reposta motora=5), saindo da unidade com cateter nasoenteral e sem cateter vesical (diurese espontânea).

Em 19 de setembro de 2013, realizou um eletroencefalograma durante vigília, que evidenciou atividade elétrica cerebral simétrica entre áreas homólogas, de baixa amplitude e com carência de diferenciação de ritmos. Não foram registrados grafos elementos epileptiformes e nem crises eletrográficas. Este exame foi sugestivo de encefalopatia e afastou a possibilidade de mal epilético.

Em 27 de setembro de 2013, a equipe de neurologia de outro hospital avaliou o eletroencefalograma e evidenciou quadro de tetraparesia, tetraespasticidade e alteração do nível de consciência, secundários a encefalopatia grave de provável etiologia hipóxico-isquêmica pós-parada cardiorrespiratória. Foi sugerida a manutenção de medidas de suporte clínico e fisioterapia motora/respiratória.

Em 28 de setembro de 2013, passou a ficar sentado em poltrona com auxílio da equipe de enfermagem e fisioterapeutas.

No dia 1º de outubro de 2013, recebeu alta hospitalar, mas permaneceu internado aguardando reabilitação, pois sua evolução paciente indicava mais possibilidades de melhoria.

Em 4 de outubro de 2013, passou pela primeira avaliação fonoaudiológica, tendo sido sugerida a manutenção da alimentação por cateter nasoenteral exclusiva com acompanhamento fonoaudiológico diário.

Em 22 de outubro de 2013 retornou para a unidade de terapia intensiva adulto para se restabelecer de pós-operatório imediato de jejunostomia, onde permaneceu por 3 dias, retornando para a enfermaria.

A primeira avaliação da equipe de reabilitação foi realizada no dia 20 de dezembro de 2013. O paciente não deambulava e conversava somente com a mãe, devido à diminuição na compreensão com outrem. No retorno, foi retirada a jejunostomia e foi introduzida dietoterapia via oral exclusiva, com boa aceitação alimentar.

No dia 4 de abril de 2014, na segunda avaliação/triagem pela equipe de reabilitação, o paciente estava apto para ser reabilitado, tendo ficado na instituição por 60 dias.

No retorno, o paciente encontrava-se contactuando e deambulando, com discreta sequela: hemiparesia de membros superiores, adequada deglutição, melhora significativa de seu nível e interação e consequentemente de independência nas Atividades Básicas de Vida Diária, necessitando de auxílio apenas para passar do chão para a cama; conseguia passar de sentado para de pé, chutar bola e pegar objetos do chão.

Em 29 de julho de 2014, retornou para a Bolívia junto da mãe, em Glasgow 14, contactuando, alimentando-se por via oral, deambulando, pele íntegra, foco atencional, memória fotográfica, destreza manual, controle do tronco, alcance bimanual ortostatismo e marcha sem apoio. Desenvolvia conversas mais contextualizadas, porém mantinha quadro afásico e desorientação têmporo.

DISCUSSÃO

Nossa decisão de induzir hipotermia neuroprotetora tardiamente neste paciente foi movida principalmente por sua juventude e pelo fato de saber que ele estava neurologicamente muito deteriorado. A bibliografia que contraindica o procedimento neste tipo de paciente é limitada. Tivemos como intuito melho-

rar a capacidade neurológica do doente até o ponto que permitisse ser retirado do suporte ventilatório.

Devido à internação hospitalar prolongada (363 dias), vivenciamos a evolução favorável deste paciente, situação que achamos que se deveu principalmente ao fato de termos interrompido as lesões neurodegenerativas e a cascata de lesões citobioquímicas ocasionadas pelo baixo fluxo cerebral, consequente à parada cardiorrespiratória.

No transcurso de investigação cardiológica como causa da parada cardiorrespiratória, não foi encontrado nada positivo que favorecesse esta apresentação clínica.

REFERÊNCIAS

1. Rech TH, Vieira SR. Hipotermia terapêutica em pacientes pós-parada cardiorrespiratória: mecanismos de ação e desenvolvimento de protocolo assistencial. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(2):196-205.
2. Aibiki M, Iwata O, Nonogi H, Kinoshita K, Nagao K; Board of Directors of the Japanese Association of Brain Hypothermia. Target temperature management for postcardiac arrest patients. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2014;4(3):104.
3. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):63-81.
4. Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB, Silfvast T, Edelson DP, Ahamad F, et al. Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1935-40.
5. Feitosa-Filho GS, Sena JP, Guimaraes HP, Lopes RD. Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspectos práticos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(1):65-71.
6. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1865-73.
7. Pereira JC. Abordagem do paciente reanimado, pós-parada cardiorrespiratória. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):190-6.