

IPV - ESSV |



Instituto Politécnico de Viseu

Escola Superior de Saúde de Viseu

Instituto Politécnico de Viseu

Escola Superior de Saúde de Viseu

Trabalho efectuado sob a orientação de



"A única maneira de fazer um trabalho extraordinário é de amares aquilo que fazes. Se ainda não o encontraste, continua a procurar. Não te acomodes. Tal como com os assuntos do coração, tu saberás quando é que o encontraste."

Jobs , Steve

Dedico este trabalho à

Maria,

ao Duarte e

à Mónica.

AGRADECIMENTOS

Após um longo percurso na execução desta dissertação cabe-me agora agradecer às pessoas que tornaram possível a concretização deste objectivo:

Agradeço, á minha orientadora Professora Doutora Madalena Cunha pela sua orientação, ajuda e disponibilidade constantes.

À co-investigadora Mónica Alves.

Ao Colega Eduardo Santos pela sua colaboração imprescindível na análise de dados.

Aos professores e colegas de curso por todos os momentos passados em conjunto que jamais esquecerei.

Agradeço à minha família, em especial à Mónica, à Maria e ao Duarte pelo tempo de ausência na realização desta dissertação.

Não podia esquecer da Sr.^a Cátia Alves, do Centro de Documentação do INEM, pela sua disponibilidade no envio da bibliografia solicitada.

E a todos os meus amigos, pelo apoio e amizade.

RESUMO

A hipotermia terapêutica melhora a sobrevivência e o resultado neurológico após paragem cardíaca ocorrida no pré-hospitalar, pelo que tem sido recomendada a sua utilização em vítimas com recuperação de circulação espontânea. O objectivo deste estudo foi conhecer o efeito da hipotermia terapêutica pré-hospitalar (HTPH) na sobrevivência e nos outcomes neurológicos das vítimas que sofreram paragem cardíaca extra-hospitalar.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre estudos que avaliavam o efeito da HTPH em vítimas que tinham sofrido PCR. Foi efetuada uma pesquisa na PUBMED, EBSCO e Google Académico de estudos publicados entre Janeiro de 2007 e 31 de Maio de 2013. Os estudos encontrados foram depois avaliados tendo em consideração os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Dois revisores avaliaram a qualidade dos estudos a incluir utilizando a grelha para avaliação crítica de um estudo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado de Carneiro (2008). Na meta-análise utilizou-se o método Mantel-Haenszel, recorrendo-se ao efeito de modelos aleatórios.

Resultados: Cinco RCT's preenchem os critérios de inclusão, envolvendo 759 participantes, sendo 378 do grupo de hipotermia pré-hospitalar e 381 do grupo controlo. A análise dos estudos revela que existem diferenças significativas na diminuição da temperatura na admissão hospitalar quando utilizada a HTPH comparativamente à normotermia ou hipotermia terapêutica hospitalar (HTH) (IV=-1,16; IC 95%= -1,40-0,92; $p < 0,00001$). Contudo não são observadas diferenças significativas no que se refere à sobrevivência (RR=0,97; IC 95%=0,79-1,19; $p=0,76$) e outcomes neurológicos favoráveis (RR=0,98; IC 95%=0,79-1,20; $p=0,83$).

Conclusão: A HTPH diminui a temperatura na admissão hospitalar, contudo não tem influência na sobrevivência e nos outcomes neurológicos favoráveis no momento da alta hospitalar.

PALAVRAS – CHAVE: Hipotermia terapêutica, Pré-hospitalar, Paragem cardíaca.

ABSTRACT

Therapeutic hypothermia improves survival and neurological outcome after cardiac arrest occurred in prehospital, so that recently their use in victims with return of spontaneous circulation has been recommended. The aim of this study was to know the effect of prehospital therapeutic hypothermia (PHTH) on survival and the neurological outcomes of victims who suffered cardiac arrest outside the hospital.

Methods: A systematic review of literature about studies that evaluated the effect of PHTH victims who had suffered PCR was performed. After a search (in the PubMed, EBSCO and Google Scholar) for studies published between January 2007 and May 31, 2013, were found studies and subjected to analysis, taking into account the inclusion and exclusion criteria previously established. Two reviewers evaluated the quality of the studies using the critical evaluation scale of a study describing a prospective, randomized, controlled clinical trial by Carneiro (2008). In the meta-analysis the Mantel-Haenszel Method was used, by appealing the random models effect.

Results: Five RCT's involving 759 participants were selected, 378 of the group of prehospital hypothermia and 381 of the control group. The studies reveal that there are significant differences in the decrease of temperature on hospital admission when used PHTH comparatively to normothermia or hypothermia therapy hospital (IV = -1.16; IC 95% = -1.40-0.92; $p < 0.00001$). However no significant differences regarding survival are detected (RR = 0.97; CI 95% = 0.79-1.19; $p = 0.76$) and to favorable neurologic outcomes (RR = 0.98; CI 95% = 0.79-1.20 $p = 0.83$).

Conclusion: PHTH lowers the temperature at hospital admission, however has no influence on survival and favorable neurological outcomes at hospital discharge.

KEYWORDS: Therapeutic hypothermia, Prehospital, Cardiac arrest

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS

ÍNDICE DE TABELAS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INTRODUÇÃO	29
PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO	31
2. HIPOTERMIA INDUZIDA	31
3. CLASSIFICAÇÃO DA HIPOTERMIA	33
4. EPIDEMIOLOGIA DA PARAGEM CÁRDIO-RESPIRATÓRIA	35
5. RESENHA HISTÓRICA DA UTILIZAÇÃO DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA	37
6. SÍNDROME PÓS PARAGEM CARDIO-RESPIRATÓRIA	41
7. OS EFEITOS FISIOLÓGICOS DA HIPOTERMIA	45
7.1 - AS FASES DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA	48
7.2 - HIPOTERMIA TERAPÊUTICA: EFEITOS ADVERSOS E COMPLICAÇÕES	49
8. HIPOTERMIA TERAPÊUTICA PRÉ-HOSPITALAR	51
8.1 - LIMITAÇÕES À UTILIZAÇÃO DA HIPOTERMIA NO PRÉ-HOSPITALAR	51
8.2 - MÉTODOS PARA INDUÇÃO DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO PRÉ-HOSPITALAR	52
PARTE II – ESTUDO EMPÍRICO	55
9. METODOLOGIA	55
9.1 – FORMULAÇÃO/ PROBLEMA	55
9.2 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	56
9.3 – ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS	57
9.4 - SELEÇÃO DOS ESTUDOS	59

9.5 - ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS	66
10. RESULTADOS	71
10.1 – RESULTADOS DA ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	71
10.2 - RESULTADOS DA ANÁLISE DE DADOS	79
10.2.1 - Outcome: Temperatura na Admissão Hospitalar	79
10.2.2 - Outcome: Sobreviventes à Alta Hospitalar	80
10.2.3 - Outcome: Bom Resultado Neurológico à Alta Hospitalar	81
11. DISCUSSÃO	83
12. CONCLUSÃO	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
ANEXOS	97
ANEXO I – Grelha de avaliação crítica dos estudos	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema das fases fisiopatológicas da lesão hipóxico-isquémica	44
Figura 2 – Lesão Cerebral pós Paragem Cardio-Respiratória.....	47
Figura 3 – Diagrama com o processo de selecção dos estudos.....	65

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios de inclusão e exclusão para a selecção dos estudos	57
Quadro 2 – Estudos que foram identificados a partir da introdução dos descritores	59
Quadro 3 – Teste de Relevância I	61
Quadro 4 – Teste de Relevância II	62
Quadro 5 – Resultados da aplicação do Teste de Relevância II	63
Quadro 6 – Grelha para avaliação crítica de um estudo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado	67
Quadro 7 – Níveis de evidência e graus de recomendação	69
Quadro 8 – Graus de recomendação	70
Quadro 9 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Bernard et al (2010)	72
Quadro 10 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Bernard et al (2012)	73
Quadro 11 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Kim et al (2007)	74
Quadro 12 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Kämäräinen et al (2009)	75
Quadro 13 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Castrén et al (2010)	77
Quadro 14 – Principais resultados dos estudos incluídos no corpus de estudo desta revisão	78

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Complicações da hipotermia terapêutica	50
---	----

ÍNDICE DE TABELAS

Gráfico 1 – Forest plot da comparação da Hipotermia Induzida Versus Controlo, outcome: Temperatura na Admissão Hospitalar	79
Gráfico 2 – Forest plot da Comparação da Hipotermia Induzida Versus Controlo, outcome: Sobreviventes à Alta Hospitalar	80
Gráfico 3 – Forest plot da Comparação da Hipotermia Induzida Versus Controlo, outcome: Bom Resultado Neurológico à Alta Hospitalar	81

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AESP – Actividade Eléctrica sem Pulso

AHA – American Heart Association

AVC – Acidente Vascular Cerebral

ATP – Trifosfato de Adenosina

CPC – Cerebral Performance Category

EAC – Ensaio(s) Aleatorizado(s) e Controlado(s)

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EAP – Edema Agudo do Pulmão

ECG – Escala de Coma de Glasgow

EUA – Estados Unidos da América

FV – Fibrilhação Ventricular

GC – Grupo Controlo

GI – Grupo de Intervenção

HACA – Hypothermia After Cardiac Arrest

HT – Hipotermia Terapêutica

HTH – Hipotermia Terapêutica Hospitalar

HTPH – Hipotermia Terapêutica Pré-Hospitalar

IC – Intervalos de Confiança

INEM – Instituto Nacional de Emergência Médica

LR – Lactato de Ringer

MA – Meta-Análises

NNT – Número Necessário Tratar

PA – Pressão Arterial

PCFH – Paragem cardíaca fora do hospital

PCR – Paragem Cardiorrespiratória

PH – Pré-Hospitalar

PIC – Pressão Intracraniana

RCE – Recuperação de Circulação Espontânea

RCR – Reanimação Córdio-Respiratória

RCT - Randomised Controlled Trials

RNPCR-PH – Registo Nacional de PCR Pré-Hospitalar

RR – Risk Ratio

RS – Revisões Sistemáticas

SF – Soro Fisiológico

TAS – TA Sistólica

TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico

UCI's – Unidades Cuidados Intensivos

INTRODUÇÃO

A paragem cardíaca representa um dos principais problemas dos países desenvolvidos. Devido aos avanços tecnológicos muitas das vítimas recuperam circulação espontânea, contudo parte delas apresentam sequelas neurológicas que irão condicionar a sua qualidade de vida. A maioria das vítimas que foram reanimadas no pré-hospitalar (PH) e que foram admitidas no hospital não sobreviveram à alta hospitalar. A generalidade, morreu devido a uma lesão cerebral maciça, secundária aos efeitos da hipóxia cerebral, seguida pela reperfusão (Gracia, Ciércoles, & Roberto, 2009).

Para minimizar os efeitos deste problema, há evidência de que o uso da hipotermia terapêutica (HT) em ambiente hospitalar traduza uma melhoria na mortalidade e nos resultados neurológicos das vítimas acometidas de paragem cardiorrespiratória (Kämäräinen et al, 2008). Porém, será que a HT utilizada no pré-hospitalar terá influência na sobrevivência e nos resultados neurológicos das vítimas acometidas de paragem cardiorrespiratória (PCR) extra-hospitalar?

É neste contexto que surge a necessidade de conhecer qual a melhor evidência sobre o assunto. Pelo que elaborou-se a seguinte questão: *“Será que a hipotermia terapêutica utilizada no pré-hospitalar é mais eficaz que a normotermia ou a hipotermia terapêutica hospitalar na taxa de sobrevivência e bom resultado neurológico no momento da alta hospitalar, em doentes que tiveram uma PCR extra-hospitalar?”*.

Neste seguimento, estabeleceu-se como principal objetivo, explicar se a HT induzida no pré-hospitalar melhora a sobrevivência e os resultados neurológicos dos doentes que recuperaram circulação espontânea após uma PCR extra-hospitalar.

Pelo que, se realizou uma revisão sistemática da literatura sobre a temática recorrendo a diversos motores de busca científica: Google Académico, Scielo, PUBMED; Cochrane Central Register of Controlled Trials Database of Abstracts of Reviews of Effects, Business Source Complete, ERIC, Regional Business News NHS Economic Evaluation Database, Academic Search Complete, MedicLatina, Health Technology Assessments, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Library, Information Science & Technology Abstracts, Cochrane Methodology Register, Cochrane Database of Systematic Reviews (via EBSCO).

Foram selecionados estudos publicados entre janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013. Os estudos foram avaliados tendo em consideração os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Dois revisores avaliaram a qualidade dos estudos baseando-se na grelha para avaliação crítica de um estudo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado de Carneiro (2008).

Esta dissertação de mestrado está estruturada em duas partes. A primeira parte, o enquadramento teórico, descreve o síndrome pós-paragem cardiorrespiratória, os efeitos fisiológicos da hipotermia e a hipotermia terapêutica pré-hospitalar. A segunda parte refere-se ao estudo empírico, onde se apresenta a metodologia utilizada, os resultados e a discussão dos mesmos. Por fim, são apresentadas as conclusões deste estudo.

PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2. HIPOTERMIA INDUZIDA

A paragem cardiorrespiratória é considerada um dos principais problemas de saúde nos países desenvolvidos, devido à sua elevada taxa de mortalidade, e às sequelas neurológicas resultantes da hipóxia e isquémia ocorrida durante a paragem cardíaca, decorrentes da diminuição de fluxo sanguíneo cerebral (Aristorena, Gastón, & Ramírez, 2010).

Apesar dos avanços tecnológicos, a paragem cardíaca é uma importante causa de morte em muitos países. A mortalidade extra hospitalar varia entre 65-95% (Sadaka, 2013).

Em todo o mundo, as unidades de cuidados intensivos (UCI's) recebem um número elevado de doentes que recuperaram circulação espontânea, após uma PCR ocorrida fora do hospital, mas que apresentam sequelas neurológicas. Resultante da recuperação de circulação espontânea, surge a síndrome pós paragem cardíaca, definida como o resultado da lesão neurológica, as disfunções do miocárdio, a resposta sistémica à isquémia e reperfusão e complicações da patologia prévia. Acresce referir que os resultados da isquémia permanecem por vários dias (Aristorena et al, 2010).

Como forma de melhorar o sucesso no tratamento surgiram esforços terapêuticos com o objetivo de diminuir as sequelas bem como melhorar a taxa de sobrevivência à alta hospitalar, e neste contexto surge a hipotermia induzida (Gracia, Ciércoles, & Roberto, 2009).

A utilização da hipotermia induzida reduz o metabolismo cerebral entre 6% a 10%, por cada diminuição de 1°C. Quando utilizada precocemente inibe as fases iniciais de morte celular, os processos excitatórios prejudiciais que ocorrem durante a isquémia-perfusão e a formação de radicais livres prejudiciais para as células nervosas (Sadaka, 2013).

Os benefícios da utilização da hipotermia induzida nos doentes em coma após recuperação de circulação espontânea pós-paragem cardíaca, são a redução do consumo cerebral de oxigénio, a cessação de reações químicas associadas com lesões de reperfusão, a diminuição das reações de radicais livres que aumentam a lesão cerebral, a redução da libertação de cálcio intracelular, a modulação da apoptose e da resposta anti-

-inflamatória, e ainda a proteção de membranas lipoprotéicas (Feitosa-Filho, Sena, Guimarães, & Lopes, 2009).

Recomenda-se então a indução de hipotermia após o retorno da circulação espontânea de uma paragem cardíaca ocorrida fora do hospital, em doentes que mantenham o estado comatoso (Recomendação A) devendo o doente ser submetido a hipotermia entre 32°C e 34°C durante 12 a 24 horas (Erb, Hravnak, & Rittenberger, 2012).

Diferentes estudos clínicos mostram que a hipotermia moderada melhora a sobrevivência e função neurológica em vítimas que recuperam a circulação depois de uma PCR (Recomendação 2A) (Aristorena et al, 2010).

Dois *Randomised Controlled Trials* (RCT) mostraram que as vítimas que permanecem em estado comatoso após a recuperação de circulação espontânea (RCE) beneficiam com a utilização da hipotermia induzida de 32-34°C, quando mantida por um período de 12-24h. Outros dois estudos subsequentes confirmaram que a infusão de 2 litros de solução salina a 0,9% arrefecida a 4°C, durante 20 a 30 min, administrada em pacientes em coma após RCE é segura e eficaz para a indução de hipotermia moderada (32-34°C), quer seja administrado no pré ou intra hospitalar, e com uma taxa de sobrevivência à alta hospitalar superior a 40% (Andrés, Fernández, & Gazmurib, 2008).

Em 2005, as orientações do Conselho Europeu de Ressuscitação recomendavam o arrefecimento de doentes adultos inconscientes com circulação espontânea, que sofreram uma paragem cardíaca extra-hospitalar e em que o ritmo era fibrilação ventricular. O doente deveria ser arrefecido a 32-34°C, e o arrefecimento deve ser iniciado o mais precoce possível e contínuo por um período de 12 a 24 h. A terapia supracitada pode beneficiar também doentes adultos inconscientes com circulação espontânea após paragem cardíaca fora do hospital em que o ritmo inicial era não desfibrilhável, ou seja assistolia ou atividade elétrica sem pulso (AEsP) (Behringer, Arrich, Holzer, & Sterz, 2009).

3. CLASSIFICAÇÃO DA HIPOTERMIA

A hipotermia é definida como a temperatura corporal central inferior a 36°C, independentemente da causa. A hipotermia induzida é entendida como uma redução intencional da temperatura corporal central inferior a 36°C, enquanto a hipotermia terapêutica é a hipotermia induzida controlada para uma temperatura alvo, com prevenção dos efeitos laterais (Araújo, 2011).

Feitosa-Filho et al (2009) definem a hipotermia induzida, como uma redução controlada da temperatura central dos doentes com objetivos terapêuticos pré-definidos.

Howes, Green, Gray, Stenstrom, & Easton (2006) referem que a hipotermia terapêutica é a indução de hipotermia com a finalidade de minimizar a lesão neurológica após um episódio de hipoperfusão cerebral.

A hipotermia induzida é o arrefecimento corporal forçado durante um período de 24h, de modo a manter uma temperatura central de 33°C, sob efeito de sedação, com o objetivo de prevenir e ou reverter os mecanismos responsáveis pela lesão neurológica de reperfusão após RCE (Abreu & Pereira, 2011).

A HT pode ser classificada em: ligeira, moderada e severa. A primeira explicada como sendo a hipotermia induzida controlada para uma temperatura alvo de 34,0 - 35,9°C, já a hipotermia moderada é a hipotermia induzida controlada para uma temperatura alvo de 32-33,9°C, a hipotermia terapêutica severa é aquela que é induzida de forma controlada para uma temperatura alvo de <30°C. A indução de todas elas é feita com prevenção dos efeitos adversos (Araújo, 2011).

4. EPIDEMIOLOGIA DA PARAGEM CÁRDIO-RESPIRATÓRIA

A PCR súbita, normalmente de causa cardíaca, é uma das principais causas de morte nos países industrializados. A PCR é mais frequente no ambiente pré-hospitalar do que no hospitalar, sendo que no segundo normalmente é expectável ou previsível. A incidência de PCR em ambiente pré-hospitalar é muito variável, sendo estimados cerca 38 a 189 casos por 100 000 habitantes por ano, enquanto na PCR ocorrida em ambiente intra-hospitalar a incidência é na ordem de 1-5 episódios por cada 100 internamentos (Abreu & Pereira, 2011).

A paragem cardíaca extra-hospitalar ocorre em cerca de 1 em 1500 adultos, por ano nos países desenvolvidos, estimando-se que cerca de 375 000 pessoas na Europa sofrem uma paragem cardíaca súbita por ano (Walters, Morley & Nolan, 2011).

Um estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) refere que ocorrem cerca de 240 mil a 325 mil paragens cardíacas extra-hospitalares, e estas estão associadas a um mau prognóstico e a uma sobrevida média à alta hospitalar de aproximadamente 8,4% (Ibrahim, Wu, & Zafari, 2013).

A sobrevivência à data de alta hospitalar após um episódio de PCR por fibrilhação ventricular (FV), a qual fora assistida por equipa de emergência médica, é de cerca de 21%, enquanto que nas situações de PCR em que o ritmo é não FV, a mortalidade após PCR é ainda mais elevada, considerando ainda os casos em que há RCE. Como podemos constatar, a mortalidade é ainda elevada, mesmo tendo em consideração as várias estratégias introduzidas nos últimos 50 anos no contexto da reanimação cardiorrespiratória, como por exemplo, a compressão cardíaca externa, o suporte ventilatório e a terapêutica farmacológica (Abreu & Pereira, 2011).

No que refere a Portugal anteriormente a 2007 não existiam registos da incidência de PCR, pré ou intra-hospitalar. Posteriormente o Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) desenvolveu um registo nacional de PCR pré-hospitalar (RNPCR-PH). Um estudo observacional, prospetivo que inclui todos os doentes que em Portugal sofreram uma PCR em ambiente extra-hospitalar e que receberam cuidados pré-hospitalares de 2007 a 2012, contabilizando-se 24028 PCR's ocorridas em ambiente extra-hospitalar, assistidas pelos serviços de emergência médica pré-hospitalares (média de 4805 por ano). Destas PCR's,

555 retomaram a circulação espontânea e 302 sobreviveram ao episódio (Ramos, Ascensão, & Oliveira, 2013).

Devido aos avanços tecnológicos, à implementação de programas formativos da população em geral no que se refere ao suporte básico de vida, ao acesso precoce à desfibrilhação automática externa, a um aumento dos serviços de emergência, são considerados alguns dos aspectos que contribuíram para o aumento do número de doentes que recuperaram de uma PCR, mas que apresentam sequelas neurológicas mais ou menos limitantes devido à hipoxia/isquémia. Foram então feitos esforços no sentido de melhorar a sobrevivência dos doentes recuperados de PCR e também a redução das sequelas que daí advinham, orientando a atenção especial para os cuidados pós-reanimação e às novas tendências em reanimação cardiorrespiratória, como a utilização da hipotermia induzida (Gracia, Ciércoles, & Roberto, 2009).

5. RESENHA HISTÓRICA DA UTILIZAÇÃO DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

A hipotermia induzida tem raízes ancestrais, utilizada pelos antigos egípcios, gregos e romanos em variados contextos clínicos (Sadaka, 2013).

No século IV A.C. Hipócrates, recomendava o envolvimento das lesões dos feridos em gelo e neve, com o objetivo de reduzir a hemorragia. Mais tarde, no início do séc. XIX, o Barão Dominique Jean Larrey, cirurgião-chefe dos exércitos de Napoleão e pai da medicina militar moderna, observa em 1814 que os soldados feridos de patente mais elevada colocados próximo de uma fonte de calor, ex. as fogueiras, tendencialmente faleciam mais rapidamente do que os soldados de patentes mais baixas que eram deixados em locais mais frios e remotos (Nikolaou, Christou, Papadakis, Marinakos, & Patsilidakos, 2012).

Em finais do séc. XIX, um outro cirurgião, Charles Phelps, cirurgião do New York Police Department, aconselhava que nos doentes com traumatismo cranioencefálico, se envolve-se a cabeça em gelo. Durante a década de 30 e 40 do século passado, a descrição de casos de reanimação com sucesso de vítimas de afogamento que se encontravam hipotérmicas, após longos períodos de asfixia, leva às primeiras investigações dos efeitos terapêuticos da hipotermia. O primeiro caso clínico em que foram descritas as aplicações clínicas da hipotermia foi publicado em 1945. Nos anos 50, a hipotermia é usada em cirurgias de aneurisma cerebral e em cirurgias intracardíacas. Rosomoff atesta os benefícios em cães tratados com hipotermia durante ou depois de isquémia focal cerebral e no traumatismo crânio-encefálico (TCE). Em 1965, Peter Safar desempenha um papel central na investigação da hipotermia em doentes com paragem cardiorrespiratória aconselhando a sua utilização em doentes com lesão cerebral severa e diminuição do estado de consciência (Araújo, 2011).

Quando a HT foi utilizada nas décadas de 40, 50 e 60, pensava-se que a mesma levava a uma diminuição do metabolismo cerebral e consequentemente a uma diminuição das necessidades de glicose e de oxigénio. Os doentes eram submetidos a hipotermia profunda ($T < 30^{\circ}\text{C}$), pensava-se à época que esta seria a temperatura ideal para os mecanismos de ação. Eram necessários grandes reduções na temperatura para que a HT fosse eficaz, conceito esse que estava errado (Polderman, 2009).

A HT era aplicada a temperatura extremamente baixas, temperatura alvo inferior a 30°C estava associada a uma elevada taxa de complicações, tais como arritmias cardíacas,

convulsões, obstrução das vias aéreas, hipoventilação, e shivering pelo que esta modalidade terapêutica caiu em desuso por algum tempo (Erb et al, 2012).

A utilização desta técnica estava também condicionada, porque os métodos de arrefecimento e de reaquecimento não eram muito fiáveis. O tratamento inicial estava limitado à aplicação de placas e almofadas de gelo, noutras situações abriam as janelas das enfermarias. Uma outra limitação era a inexistência de UCI's, o local desejado para a aplicação da HT, em que o arrefecimento durava cerca de 2-3 dias podendo ser estendido até aos 10 dias (Polderman, 2009).

Esta terapêutica foi colocada de lado nas décadas de 1960 e 1970, tal facto estava relacionado com os seus efeitos adversos, tais como as disritmias, a coagulopatia, a infeções, a hiperglicémia, as alterações hidro-eletrolíticas, difíceis de tratar em enfermaria, uma vez que as UCI's eram escassas. Tais desfechos ficariam a dever-se à utilização excessiva da hipotermia em níveis mais profundos (28 a 32°C) e a longos períodos de permanência em hipotermia (3 a 10 dias) que levaram a um aumento de complicações e da mortalidade (Araújo, 2011).

No início dos anos 80, estudos realizados em animais com hipotermia ligeira ou moderada (32-35°C) com diminuição dos efeitos contralaterais, fez renascer o interesse pela hipotermia induzida (Araújo, 2011). Um dos maiores avanços foi a conclusão de que a utilização de hipotermia ligeira ou moderada tinha maiores benefícios que a hipotermia profunda utilizada anteriormente (Polderman, 2009).

No entanto, entre 1960 e 1996, foram publicados poucos estudos sobre o uso clínico da hipotermia induzida, sendo que neste período esta técnica foi, aparentemente, raramente utilizada (Bernard & Buist, 2003).

A HT ganhou o apoio somente após a publicação de dois estudos pelo *New England Journal of Medicine*, em 2002, nos quais Bernard e seus colaboradores estudaram o efeito da hipotermia após paragem cardíaca, concluindo que existia uma melhoria significativa dos resultados neurológicos e diminuição da mortalidade no grupo submetido à HT em comparação com o grupo da normotermia (Deckard & Ebright, 2011).

The Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) foi um estudo multicêntrico randomizado que incluiu 274 doentes que permaneceram em coma após terem sido reanimados de uma paragem cardíaca em que o ritmo inicial era a FV. Esses doentes foram randomizados, um grupo foi tratado com hipotermia ligeira (T de 32-34°C, com um dispositivo de arrefecimento externo durante 24 horas) e o outro grupo recebeu o tratamento pós-ressuscitação padrão (grupo normotermia). Ao fim de seis meses, 75/136 doentes (55%) do grupo de hipotermia teve um resultado neurológico favorável comparativamente

com o grupo controle 54/137 (39%) (*risk ratio*, RR, 1,40; 95% intervalo de confiança, IC, 1,08-1,81; número necessário tratar, NNT=6). A mortalidade em seis meses também foi inferior no grupo de hipotermia (56/137=35% de doentes morreu), em comparação com 55% no grupo da normotermia (76/138 pacientes; RR 0,74; 95% IC 0,58-0,95; NNT=7) (Holzer, et al., 2002).

Num segundo estudo, 77 doentes que sofreram PCR fora do hospital, com FV foram randomizados, um grupo foi submetido a 12 horas de hipotermia (seguido de reaquecimento ativo) e um outro o grupo de controle, a normotermia durante o tratamento pós- reanimação. No primeiro grupo a sobrevivência foi maior (21/43, 49%) em comparação com o grupo controle (9/34,26%) (Bernard, et al., 2002).

Estes estudos levaram a que em 2005, as diretrizes de reanimação cardiopulmonar incluíssem uma recomendação, a utilização da hipotermia terapêutica. Posteriormente em 2010 a *American Heart Association* (AHA) abriu a porta para a implementação da hipotermia terapêutica em doentes que sofreram PCR, em que o ritmo era a assistolia, e/ ou AEsP (Deckard & Ebright, 2011).

6. SÍNDROME PÓS PARAGEM CARDIO-RESPIRATÓRIA

A mortalidade imediata após PCR é muito elevada, sobretudo se esta ocorre fora do hospital. Quando nos reportamos aos doentes reanimados, a mortalidade é também elevada. Muitos sobreviventes possuem sequelas neurológicas graves, permanentes comprometendo e condicionando a sua qualidade de vida. Estas sequelas são secundárias à isquémia precoce, que sucede um período de ausência de circulação e também a lesões secundárias à síndrome pós-PCR (Abreu & Pereira, 2011).

Poucos segundos após a PCR, o fluxo de sangue para o cérebro cessa, provocando a perda de consciência e uma cascata de eventos metabólicos que podem levar à anoxia cerebral e morte celular (Erb et al, 2012).

A síndrome pós-parada cardiorrespiratória é caracterizada pelo compromisso dos sistemas cardiovascular, neurológico, pulmonar, renal e metabólico (Ravetti, Silva, Moura, & Carvalho, 2009).

O mecanismo de lesão resultante da insuficiência cardíaca está associado com a ligação entre a isquémia e reperfusão. A lesão provocada pela isquémia/ reperfusão envolve o défice de fluxo sanguíneo (oxigénio e nutrientes) e também a restauração fluxo sanguíneo. O cérebro é suscetível à lesão isquémia/ reperfusão, e esta é resultado da escassez de glicose e oxigénio levando as células a utilizar o metabolismo anaeróbico (Harden, 2012).

A síndrome pós-PCR é definida como um processo complexo, envolvendo diversos órgãos e sistemas. Manifesta-se por 4 mecanismos fisiopatológicos: lesão cerebral pós-PCR, disfunção miocárdica pós-PCR, resposta sistémica de isquémia/ reperfusão e patologia precipitante persistente. A gravidade da síndrome pós-PCR não é semelhante em todas as situações de PCR, a mesma pode estar ausente, se existir uma RCE precoce (Abreu & Pereira, 2011).

A falta de fluxo sanguíneo cerebral durante alguns minutos e a reperfusão posterior levam à formação de radicais livres, à libertação de numerosos mediadores de inflamação e de aminoácidos excitatórios, a alterações do nível do cálcio celular e mitocondrial que levam à lesão cerebral (Gracia, Ciércoles, & Roberto, 2009).

Aquando a RCE, na fase de reperfusão, que dura cerca de 30 a 60 minutos é restabelecido o fluxo sanguíneo e o metabolismo energético cerebral, advindo uma fase de

latência caracterizada por uma hipoperfusão secundária, observando-se uma redução no consumo de oxigénio, mas sem alteração no metabolismo oxidativo cerebral. É nesta fase que se desencadeiam os principais mecanismos que conduzem à morte celular definitiva: cascata apoptótica, inflamação pós-isquémica e hiperatividade dos recetores excitatórios (Sousa & Vilan, 2011).

A lesão secundária de reperfusão, ocorrida após a RCE, pode agravar os danos cerebrais ao longo dos minutos, horas ou dias após a lesão primária. O tempo de desenvolvimento da lesão secundária varia, dependendo de qual mecanismo de reperfusão ativa está prejudicado (Erb et al, 2012).

Resultado da isquémia e da reperfusão surge uma cascata de eventos e processos destrutivos que têm início ao nível celular, podendo continuar por várias horas até vários dias após a lesão inicial (Sadaka, 2013).

A perda de trifosfato de adenosina (ATP) e a acidose inibem os mecanismos para controlar o excesso de cálcio intracelular, e também provocam a falência bomba de Na^+ / K^+ . O excesso de cálcio intracelular conduz a uma disfunção mitocondrial com libertação de enzimas intracelulares que leva a uma produção excessiva de glutamato (Harden, 2012).

Sem oxigénio, o cérebro altera o metabolismo para o metabolismo anaeróbico, que leva alteração do ATP, dependente das bombas celulares, resultando numa excessiva concentração de cálcio e excreção de glutamato. Isto vai provocar um aumento da excitabilidade cerebral agravando a hipoxemia e conseqüentemente causando morte mitocondrial e celular (Deckard & Ebricht, 2011).

Em circunstâncias normais os neurónios estão expostos a concentrações de glutamato muito baixo. A exposição prolongada ao glutamato induz um estado permanente de hiperexcitabilidade dos neurónios, levando a lesão adicional e morte celular. As concentrações elevadas de glutamato podem ser neurotóxicas, especialmente, nas células privadas de energia, mesmo após a de reperfusão (Polderman, 2009).

O glutamato vai ativar os recetores celulares N-metyl-D-aspartato que conduzem ao aumento do influxo de cálcio para o meio intracelular. O cálcio intracelular leva à formação de radicais livres e ativam segundos mensageiros que aumentam a permeabilidade celular para o Ca^{2+} e à libertação glutamato. O excesso de radicais livres leva ao dano neuronal, através da peroxidação lipídica, oxidação proteica e fragmentação de ADN (Abreu & Pereira, 2011).

O processo destrutivo está intimamente ligada à libertação de radicais livres de oxigénio após a isquémia-reperfusão como o superóxido (O_2^-), peroxinitrito (NO^2), peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e radicais de hidroxilo (OH). Os radicais livres podem oxidar e danificar

numerosos componentes celulares, em circunstâncias normais, as células possuem mecanismos protetores que impedem a lesão celular (Polderman, 2009).

A produção de radicais livres também desempenha um papel importante na lesão isquémica/ Reperusão. A concentração destes aumenta após a paragem cardíaca e podem levar à oxidação e lesão de vários componentes cerebrais. O cérebro normalmente tem mecanismos fisiológicos que permitem controlar adequadamente os radicais livres, mas durante a paragem cardíaca a sua produção é muito elevada e o cérebro não consegue controlar os mesmos (Harden, 2012).

A morte celular ocorrida devido à lesão de reperusão desencadeia uma resposta inflamatória, com ação dos neutrófilos e macrófagos visando a eliminação das células mortas. Contudo, este processo produz radicais livres que vão causar danos às células, continuando o agravamento da resposta inflamatória, que piora o edema cerebral. Este ciclo vicioso contínuo vai provocar causar lesões neurológicas (Deckard & Ebright, 2011).

Após a isquémia e durante a reperusão, o organismo liberta mediadores pró-inflamatórios (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1, macrófagos e neutrófilos), com início aproximadamente de uma hora e por um período de até 5 dias após lesão. Os mecanismos inflamatórios danificam as células lesadas conduzindo à morte celular. Os efeitos destrutivos destes fenómenos inflamatórios reduzem expressivamente abaixo dos 35°C (Harden, 2012).

A reperusão e reoxigenação encetam uma sucessão de cascatas químicas com produção de radicais livres de oxigénio, que leva ao agravamento da peroxidação lipídica adicional e outros danos oxidativos. A cascata inicia-se com a isquémia quer com a reperusão, podendo persistir 48 a 72h após a RCE. A cascata de lesão aumenta com o aumento da temperatura e com a febre (Abreu & Pereira, 2011).

Mais de 80% dos doentes que sobrevivem a uma PCR apresentam hipertermia ($T > 38^{\circ}\text{C}$), este aumento da temperatura traduz num aumento do sofrimento do tecido cerebral, devido à sensibilidade do tecido neuronal às alterações de temperatura, conduzindo a uma morte célere de tecido neuronal que já se pode encontrar isquémico (Gracia, Ciércoles, & Roberto, 2009).

Este calor excessivamente produzido é difícil de remover através dos mecanismos de dissipação normais (drenagem venosa e linfática) do desenvolvimento do edema cerebral nos locais lesados. Entramos então, num ciclo vicioso, em que a lesão cerebral conduz ao sobreaquecimento do cérebro, mais elevado nas áreas lesadas, originando edema cerebral, que faz com que o excesso de calor seja difícil de remover. A hipertermia leve ($T < 37,5^{\circ}\text{C}$)

que surge nas primeiras 72h está associada a pior prognóstico. A febre está associada a um aumento de 3 a 4 vezes o risco para um desfecho adverso (Polderman, 2009).

A isquémia-reperfusão pode levar à rutura da barreira hematoencefálica, provocando a formação de edema cerebral. A HT reduz as interrupções da barreira hematoencefálica, diminuindo a permeabilidade vascular e conseqüente edema cerebral. O edema cerebral pode desenvolver-se rapidamente, frequentemente surge várias horas depois da lesão, com um pico às 24h a 72h. A PCR e a reanimação são acompanhadas por uma ativação marcada da coagulação, que pode levar à formação de fibrina intravascular com bloqueio da microcirculação cerebral e no coração (Polderman, 2009).

Na lesão isquémica pode existir morte neuronal numa primeira fase, contudo muitos neurónios conseguem recuperar, parcialmente, numa fase de latência, morrendo horas ou dias mais tarde (figura 1). Este facto levou a concluir que pudesse existir um período de tempo, ou seja uma janela terapêutica, na qual as intervenções realizadas pudessem atenuar a evolução da lesão cerebral definitiva. A fase de latência tem uma duração de 6 a 15 horas, que precede a uma fase de deterioração caracterizada pela ocorrência de uma lesão cerebral definitiva. Esta fase secundária pode durar dias e caracteriza -se pelo aparecimento de convulsões, edema citotóxico secundário, acumulação de citotoxinas excitatórias, falência mitocondrial e morte celular. É na fase de latência que se observa a “janela terapêutica”, período esse no qual é possível a aplicação da hipotermia terapêutica (Sousa & Vilan, 2011).

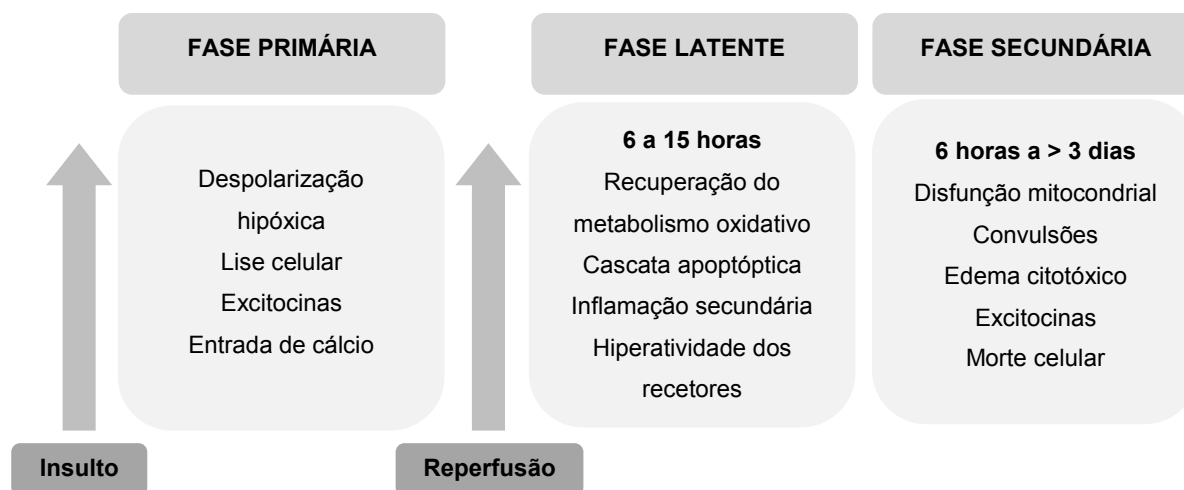


Figura 1 - Esquema das fases fisiopatológicas da lesão hipóxico-isquêmica.

Fonte - Sousa, S., & Vilan, A. (2011). Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica. *Nascer e Crescer*, 20(4), 248-254.

7. OS EFEITOS FISIOLÓGICOS DA HIPOTERMIA

A lesão cerebral após PCR pode ser atenuada, diminuindo a taxa metabólica cerebral no período após a reperfusão através da indução de hipotermia leve, o que altera o metabolismo energético no cérebro, reduzindo as suas necessidades de oxigénio (Erb et al, 2012)

A hipotermia conduz a uma diminuição da taxa metabólica, o metabolismo cerebral é reduzido entre 6% a 10% por cada 1°C de redução na temperatura do corpo durante o arrefecimento. Do mesmo modo o fluxo sanguíneo cerebral diminuiu, sendo compensado pela diminuição do metabolismo. A hipotermia inibe os processos excitatórios que desempenham um papel importante na fisiopatologia da lesão secundária pós-paragem cardíaca, que ocorrem nas células durante a isquémia-reperfusão (Sadaka, 2013).

A HT melhora as lesões cerebrais, pois leva à diminuição das necessidades metabólicas do cérebro, do edema cerebral, pressão intracraniana (PIC), redução de aminoácidos excitatórios e glutamato e por consequente produção de óxido nítrico e retarda a deterioração da barreira hematoencefálica (Gracia, Ciércoles, & Roberto, 2009).

A hipotermia inibe a função de neutrófilos e macrófagos, suprimindo a resposta inflamatória e inibindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias, isto pode contribuir para os efeitos neuroprotetores da hipotermia, contudo existe um aumento do risco de infeções (Sadaka, 2013).

A utilização da HT reduz a quantidade de radicais livres produzidos, não evitando a sua produção completamente, permitindo assim aos mecanismos celulares de lidarem com os mesmos, evitando o dano oxidativo. (Polderman, 2009).

Sadaka (2013) refere que a isquémia-reperfusão conduz a perturbações expressivas na barreira hemato-encefálica, facilitando o desenvolvimento de edema cerebral. A hipotermia diminui a permeabilidade vascular após isquémia-reperfusão, levando a uma redução da formação de edema.

A ativação da coagulação desempenha um papel importante no desenvolvimento de lesão de isquémia-reperfusão. A hipotermia tem algum efeito anticoagulante, a disfunção plaquetária ligeira ocorre a temperaturas de 35°C e a inibição da cascata de coagulação

desenvolve-se com temperaturas de 33°C e a contagem plaquetária pode diminuir durante o arrefecimento (Polderman, 2009).

A hipotermia apresenta diversos mecanismos para os doentes com RCE, tais como: a diminuição do consumo cerebral de oxigénio, a redução das reações químicas associadas às lesões de reperfusão, a diminuição das reações de radicais livres que aumentam a lesão cerebral, a redução da libertação de cálcio intracelular, modulação da apoptose e da resposta anti-inflamatória e proteção de membranas lipoprotéicas (Feitosa-Filho et al, 2009).

Para explicar a utilidade a hipotermia induzida é comumente aceite dividir o período pós reanimação em três etapas:

- *Fase inicial:* abrange a primeira hora a partir do momento em que a paragem cardíaca ocorre. Nesta fase o fluxo de sanguíneo cerebral reduz, ao contrário das necessidades metabólicas de oxigénio, de glucose e ATP aumentam. A HT vai reduzir em mais de 50% as necessidades metabólicas do cérebro se temperatura 32-34°C, concomitantemente reduz o edema cerebral e a PIC. A hipotermia deve ser estabelecida nos primeiros 15 minutos após a recuperação da função cardíaca, pois aumenta a probabilidade de deterioração neurológica cerca de 30% por cada hora de atraso na aplicação da HT (Gracia, Ciércoles, & Roberto, 2009).

- *Fase intermédia:* Esta fase está compreendida entre uma hora até 12 horas após o evento. Aqui ocorre a libertação de aminoácidos excitatórios e produção de glutamato que leva à entrada de cálcio nas células, originando morte neuronal. A produção de radicais livres e de óxido nítrico causa vasoconstrição, vasodilatação e vasoespasmos. A HT reduz o nível de glutamato e dos aminoácidos excitatórios e, assim, a produção de óxido nítrico (Howes et al, 2006).

- *Fase tardia:* Compreende o intervalo de tempo de 12 a 24 horas após o evento, sendo caracterizada pela ocorrência de edema cerebral, deterioração da barreira sangue-cérebro, existência de convulsões e danos irreversíveis. A HT nesta fase reduz o edema cerebral e, por conseguinte, a PIC, retardando a deterioração da barreira hemato-encefálica (Howes et al, 2006).

A hipotermia parece afetar a fase do processo da apoptose. Os seus efeitos englobam a inibição da ativação da enzima caspase, prevenção da disfunção mitocondrial, diminuição dos neurotransmissores excitatórios e modificação das concentrações de iões intracelulares. Uma pequena diminuição da temperatura pode melhorar significativamente o equilíbrio dos iões, enquanto que a ocorrência de febre pode desencadear os processos destrutivos (Polderman, 2009).

Os processos ocorridos no cérebro após a lesão isquémica e reperfusão estão dependentes da temperatura, são estimulados pela hipertermia, e são inibidos ou bloqueados pela hipotermia. Daqui depreendemos que a aplicação de hipotermia prévia após início da lesão pode ser ainda mais benéfica do que a sua posterior aplicação convencional (Sadaka, 2013).

A figura 2, sintetiza os efeitos da lesão isquémia/reperfusão, e os efeitos da HT sobre a mesma. A hipotermia terapêutica inibe a libertação de glutamato, peroxidação lipídica e a inflamação (Abreu & Pereira, 2011).

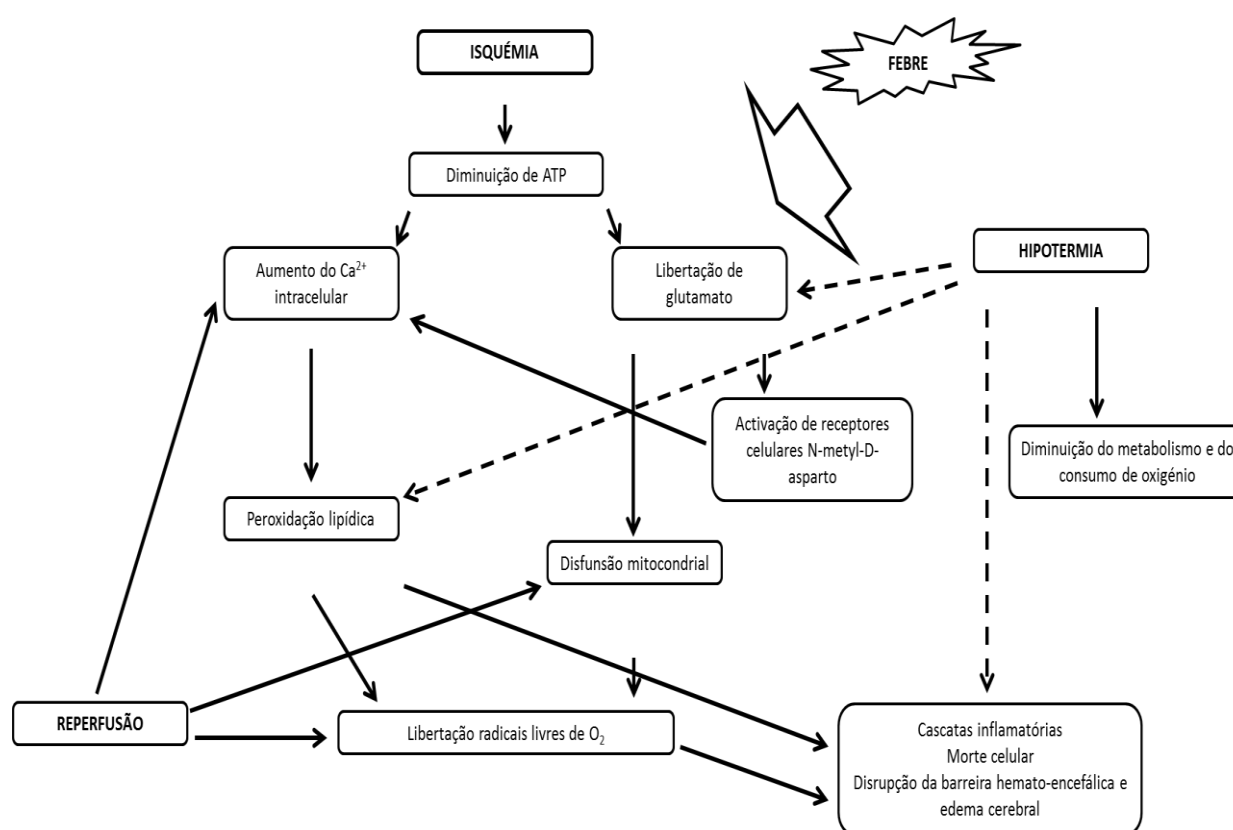


Figura 2 - Lesão Cerebral pós Paragem Cárdio-Respiratória.

Fonte - Abreu, A., & Pereira, J. G. (2011). Hipotermia no doente pós-Paragem Cárdio-Respiratória - ponto de vista do especialista. *Revista Portuguesa de Medicina Intensiva*, 18(3), 67-75.

Polderman (2009) salienta que os estudos sobre os efeitos protetores da HT documentam os quatro principais fatores que são determinantes para a utilização da mesma: a rapidez na indução da HT, quanto mais precoce for iniciada, melhores serão os resultados; a duração do arrefecimento; a velocidade de reaquecimento e a gestão adequada e prevenção dos efeitos secundários. A velocidade de indução, a duração e a

intensidade da hipotermia, reaquecimento acelera todo o jogo de papéis importantes dos efeitos protetores da HT nos meios intra e extracelular e sobre o metabolismo celular.

Em suma, a hipotermia terapêutica reduz o metabolismo cerebral, as necessidades energéticas, as necessidades de oxigênio, a diminuição no consumo de ATP, inibe a liberação de glutamato, reduzindo o stress oxidativo, a peroxidação lipídica, a inflamação e o edema cerebral.

7.1 - AS FASES DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

O ciclo da HT, segundo Polderman (2009) pode ser dividido em três fases distintas: a fase de indução, em que o objetivo é obter $T < 34^{\circ}\text{C}$, arrefecendo o mais rapidamente possível para atingir a temperatura alvo; a fase de manutenção, procurando o controlo da temperatura central, evitando as flutuações de temperatura e por último a fase de reaquecimento, lenta e aquecimento controlado ($0,2$ a $0,5^{\circ}\text{C}/\text{h}$).

Cada uma destas fases tem procedimentos e gestão específicos com o objetivo de controlar os problemas que podem advir da aplicação da HT. O risco imediato são o aparecimento de efeitos secundários tais como: a hipovolémia, alterações eletrolíticas e hiperglicémia, muito frequentes na fase de indução. Os riscos podem ser minimizados através da indução rápida de HT, restringindo o período de duração da fase de indução e atingindo uma fase de manutenção estável tão rapidamente quanto possível (Polderman, 2009).

Na fase de manutenção a temperatura deve ser mantida nos valores estabelecidos (32°C a 34°C) durante 24h após o início do arrefecimento, sendo utilizados métodos invasivos e não invasivos (Deckard & Ebright, 2011). Esta fase é caracterizada por um aumento da estabilidade do doente, com uma diminuição dos tremores, menor risco de hipovolémia e dos distúrbios eletrolíticos, os cuidados nesta fase devem focalizar-se nas complicações a longo prazo: as infeções nosocomiais e as úlceras de pressão (Polderman, 2009).

Na fase de reaquecimento, o doente deve ser aquecido lentamente, porque o aquecimento rápido pode provocar distúrbios eletrolíticos, aumenta a sensibilidade de insulina e por último pode levar à perda de todos os efeitos protetores da HT (Polderman, 2009). O reaquecimento pode ser passivo (remoção dos dispositivos de arrefecimento) ou gerido ativamente (através de aquecimento externo ou invasivo) (Erb et al, 2012).

7.2 - HIPOTERMIA TERAPÊUTICA: EFEITOS ADVERSOS E COMPLICAÇÕES

A hipotermia tem efeitos protetores sobre os processos intracelulares, contudo, está também associada a um diverso número de efeitos adversos (Tabela 1). É possível que em muitos estudos realizados nas situações de lesão cerebral traumática e hipotermia, os resultados podem ter tido um impacto negativo, porque os efeitos adversos relacionados à hipotermia não foram reconhecidos, condicionando o tratamento dos efeitos fisiológicos (Sadaka, 2013).

A hipotermia está associada leucopenia, trombocitopenia. A hiperglicémia é também comum, devido à diminuição da sensibilidade à insulina e ao aumento da resistência à insulina. Pode observar-se uma diminuição do débito cardíaco, um aumento dos níveis de lactato, transaminases e da amilase, e um aumento do débito urinário. Os efeitos da hipotermia dependem do grau de hipotermia, da idade, e das comorbidades existentes. (Polderman, 2009).

Deckard & Ebright (2011) afirmam que a HT pode originar acréscimo da diurese, devido a um aumento do retorno venoso decorrente de vasoconstrição, à diminuição dos níveis da hormona antidiurética, e à disfunção tubular, que vão aumentar a produção de urina (em alguns doentes, perda de vários litros em 1 a 2 horas). A reposição volêmica pode ser necessária para evitar a hipovolémia.

O tempo de coagulação pode aumentar quando a temperatura é inferior a 35°C, pois a hipotermia inibe a atividade da protéase da coagulação e função das plaquetas (Erb et al, 2012).

Os eletrólitos saem das células, provocando um aumento dos níveis séricos, pelo que a sua monitorização é importante. Se o reaquecimento for lento, permite aos rins excretar o excesso de potássio, prevenindo a ocorrência de hipercaliémia. Pode também ocorrer hipoglicémia, pois a resistência à insulina diminui. Ocorre ainda uma vasodilatação, que acompanha um aumento da temperatura do corpo, pelo que pode ser necessário a reposição volêmica com o objetivo de evitar a ocorrência de hipotensão (Deckard & Ebright, 2011).

Os tremores ocorrem na maioria dos casos, pode aumentar o consumo metabólico, o consumo de oxigénio e produção de dióxido de carbono. Podem ser utilizados bloqueadores neuromusculares, benzodiazepinas ou opiáceos com o objetivo de reduzir os tremores (Erb et al, 2012).

Tabela 1 - Complicações da hipotermia terapêutica

Shivering

O aumento da resistência vascular sistêmica

Arritmias (geralmente bradicardia)

O excesso de diurese

Distúrbio eletrolítico (hipofosfatemia, hipocaliemia, hipomagnesiemia e hipocalcemia)

Diminuição da sensibilidade da insulina, da secreção de insulina, hiperglicemia

Distúrbio da coagulação, particularmente em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea

Comprometimento do sistema imunológico, aumento da taxa de infecções

Aumento dos níveis de amilase

Fonte - Nikolaou, N., Christou, A., Papadakis, E., Marinakos, A., & Patsilidakos, S. (2012).

Mild Therapeutic Hypothermia in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors. *Hellenic Journal of Cardiology*, 53, 380-389.

8. HIPOTERMIA TERAPÊUTICA PRÉ-HOSPITALAR

Em modelos experimentais o tempo para induzir hipotermia foi intimamente correlacionado com lesão neurológica anóxica. No grupo em que a HT foi iniciada mais precocemente os resultados foram mais positivos (7 dos 9 cães sobreviveram 96 horas, cinco com boa evolução neurológica) do que naqueles em que a mesma técnica foi iniciada tardiamente (7 dos 8 cães no grupo hipotermia tardia morreu no prazo de 37 horas, com falência de múltiplos órgãos). Podemos afirmar que uma pequena redução no atraso entre paragem cardíaca e hipotermia terapêutica pode melhorar prognóstico neurológico após a ressuscitação (Bruel et al., 2008).

Peberdy e colaboradores referem 2 estudos, um *randomized trial* e um *pseudorandomized trial*, que relatam que pacientes que recuperaram de uma paragem cardíaca extra-hospitalar, em que o ritmo foi fibrilhação ventricular, foram arrefecidos para 32°C a 34°C durante 12 ou 24h, iniciado entre minutos a horas após o RCE apresentam uma melhoria neurológica no momento da alta hospitalar (Peberdy et al., 2010).

Tratamento com hipotermia leve melhora a sobrevida e os resultados neurológicos em sobreviventes de paragem cardíaca ocorrida no PH, que se encontram em coma. As diretrizes de ressuscitação atuais recomendam que a HT deve ser induzida, logo que possível, e existem evidências de que os atrasos no processo de arrefecimento anula os efeitos benéficos deste tratamento (Kämäräinen, Virkkunen, Tenhunen, Yli-Hankala, & Silfvast, 2008).

8.1 - LIMITAÇÕES À UTILIZAÇÃO DA HIPOTERMIA NO PRÉ-HOSPITALAR

A HT deveria ser iniciada nos primeiros 15 minutos após a reanimação cárdio-respiratória (RCR), na qual os serviços de emergência médica teriam um papel preponderante, sendo então necessário o desenvolvimento de protocolos de atuação. O desenvolvimento desta técnica em ambiente PH pressupõe obrigatoriamente que os hospitais recetores deem continuidade ao arrefecimento iniciado fora do hospital (Gracia, Ciércoles, & Roberto, 2009).

A taxa metabólica cerebral diminui em 6% a 7% para cada redução de 1°C na temperatura e deve-se continuar o arrefecimento, sem interrupção, até ao internamento em UCI's (Bruel et al., 2008).

Uma das preocupações levantadas por alguns autores refere-se à não continuidade do arrefecimento em doentes trazidos para o hospital depois deste ter sido iniciado no PH. Alguns estudos relataram mesmo que tinha sido realizado o reaquecimento ativo no hospital dos doentes que tinham sido arrefecidos durante o transporte de ambulância (Søreide, 2009). Suffoletto, Salcido & Menegazzi (2008) afirmam que este reaquecimento pode ser muito prejudicial, pois pode provocar um reaparecimento dos mecanismos de lesão secundária.

Para Gracia, Ciércoles & Roberto (2009) os sistemas de arrefecimento são outra limitação, os sistemas de refrigeração onde circulam líquidos a baixa temperatura ou ar frio, utilizados nos hospitais, não podem ser utilizados no contexto pré-hospitalar, devido ao seu tamanho demasiado grande, e não existir espaço nas ambulâncias para o seu transporte.

Um estudo feito nos EUA, relativo à aplicação da hipotermia no pré-hospitalar apresentou como principais limitações à sua não aplicação: a falta de equipamento ideal e espaço para armazenar o material que é utilizado para iniciar o arrefecimento nos veículos de emergência médica e a falta de competência técnica para a utilização curarizantes por parte das equipas de PH (Suffoletto et al., 2008).

A monitorização da temperatura no PH pode ser difícil, sobretudo quando a medição da temperatura central é feita através da inserção de uma sonda esofágica, pois muitos dos monitores, utilizados não têm esta possibilidade de monitorização pelo que a utilização de termómetros timpânicos são uma opção válida (Gracia, Ciércoles & Roberto, 2009).

O mesmo autor afirma que o arrefecimento através da aplicação de bolsas frias ou de soro a 4°C implica a disponibilidade de geleiras eficientes em ambulâncias e helicópteros.

8.2 - MÉTODOS PARA INDUÇÃO DA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA NO PRÉ-HOSPITALAR

A indução da HT, um arrefecimento rápido do doente, pode ser conseguida através da utilização de métodos invasivos ou não invasivos.

O método utilizado no arrefecimento parece não alterar o resultado neurológico. Uma revisão de 167 trabalhos sobre o arrefecimento com a utilização de métodos de arrefecimento de superfície ou métodos intravasculares, não se encontrou nenhuma

diferença significativa na sobrevivência com boa função neurológica [cerebral performance category (CPC) 1 ou 2], quer à alta hospitalar quer nos seis a doze meses de follow-up (Erb et al., 2012).

Os métodos invasivos incluem a infusão rápida de lactato de Ringer (LR) ou solução salina (30 ml/ kg) arrefecido a 4° C através de um acesso venoso periférico ou de um cateter intravascular de arrefecimento, o qual é colocado na artéria femoral, subclávia ou veia jugular e depois ligado a um dispositivo arrefecimento externo ajustado para a temperatura desejada. O fluido frio é bombeado para dentro do cateter central, permanece no cateter e não entra em contacto direto com o sangue. Vantagens do arrefecimento intravascular central incluem a velocidade (arrefecimento ocorre a uma taxa média de 2° C a 2,5° C por hora) e a facilidade de uso. As desvantagens incluem a possibilidade riscos associados com inserção do cateter central (pneumotórax, infeção, e embolia venosa) e com custos. A lavagem gástrica com solução salina fria através da inserção de uma sonda nasogástrica ou orogástrica pode complementar o método invasivo (Erb et al., 2012).

Bruel e colaboradores (2008) concluíram que a administração de 2 L de solução salina normal a 4°C no pré-hospitalar durante o Suporte Avançado de Vida com o intuito de induzir hipotermia nos doentes ressuscitados é viável, segura e eficaz. Esta abordagem poderia representar a estratégia de neuroprotecção mais rentável.

A administração rápida em 30 minutos de grande volume de cristaloides - solução fria (4°C) de 30 ml/kg de LR, é uma técnica rápida, segura e barata, conseguindo-se uma diminuição significativa de temperatura central a 35,5°C - 33,8°C. Este procedimento não provocou alterações significativas da PA, da função renal, e do equilíbrio ácido-base, e não foi relatado nenhum caso de edema agudo do pulmão (EAP) (Paradinas, 2012).

Dentro do grupo dos métodos não-invasivos incluem-se aqueles que podem reduzir a temperatura ambiente ou a aplicação de agentes de arrefecimento de superfície, como por exemplo cobertores de arrefecimento, almofadas ou bolsas de gelo (Erb et al., 2012).

O arrefecimento transnasal, que funciona através de uma máquina que emprega vaporização de um líquido inerte pulverizado na nasofaringe posterior, é um método seguro e eficaz utilizado durante a paragem cardíaca. Contudo é um método caro e não amplamente disponível (Castrén et al., 2010).

Uray e colaboradores (2007) utilizaram almofadas frias que estavam armazenados em uma caixa térmica, e foram capazes de atingir a temperatura alvo em cerca de 50 minutos.

Os capacetes de hipotermia são também um método viável e sem eventos adversos significativos (Storm et al., 2008).

PARTE II – ESTUDO EMPÍRICO

9. METODOLOGIA

A revisão sistemática (RS) constitui uma revisão de estudos através de uma abordagem sistemática, na qual é utilizado um método definido, visando minimizar o erro nas conclusões. Deste modo os investigadores devem seguir os mesmos passos (Pereira & Bachion, 2006).

Uma RS tem como objetivo reunir toda a evidência empírica tendo em consideração critérios previamente estabelecidos, procurando a resposta a uma questão de investigação. Recorre-se a métodos sistemáticos e explícitos, visando reduzir a existência de viés e apresentar assim resultados mais fiáveis a partir das quais se podem tirar conclusões e delinear decisões (Higgins & Green, 2011).

No sentido de sistematizar o estado do conhecimento sobre a utilização da hipotermia induzida na paragem cardíaca recuperada no âmbito do pré-hospitalar, realizou-se um estudo suportado nos princípios metodológicos de uma revisão sistemática da literatura com base nas orientações do Cochrane Handbook (Higgins & Green, 2011). Aplicaram-se os sete passos recomendados pelos autores: 1 – Formulação/ problema; 2 – Localização e seleção dos estudos; 3 – Avaliação crítica dos estudos; 4 – Colheita de dados; 5 – Análise e apresentação dos dados; 6 – Interpretação dos resultados; 7 – Aperfeiçoamento e utilização. Seguindo esta orientação, foi possível identificar os principais RCT (Randomised Controlled Trials), metanálises de ensaios clínicos e revisões sistemáticas que permitissem responder à questão de investigação.

9.1 – FORMULAÇÃO/ PROBLEMA

Desta forma, ao nível da elaboração da questão de investigação, foi utilizado o método PICO (Higgins & Green, 2011).

Partindo da análise dos pressupostos teóricos, definiu-se a seguinte questão:

“Será que a hipotermia terapêutica utilizada no pré-hospitalar é mais eficaz que a normotermia ou a hipotermia terapêutica hospitalar na taxa de sobrevivência e bom resultado neurológico no momento da alta hospitalar, em doentes que tiveram uma PCR extra-hospitalar?”

Realizamos uma revisão da literatura no motor de busca Google, com o objetivo de identificar os termos mais utilizados nos artigos científicos alusivos a esta temática, com a intenção de definir as palavras-chave preliminares do estudo.

Após leitura de vários artigos, foram definidas as palavras-chave: “Hypothermia”, “Cardiac arrest”, “Prehospital Emergency Care” e “Resuscitation”.

Após esta fase, foi confirmado se as palavras-chave constituíam descritores MeSH, utilizando a plataforma informática MeSH *Browser*, obtendo-se como resultado os seguintes termos MeSH: “*Hypothermia*”; “*Induced, Hypothermia*”; “*Cardiac arrest*”; “*Prehospital Emergency Care*”; “*Medical Services, Emergency*”; “*Out-of-Hospital Cardiac Arrest*”; “*Out-of-Hospital Heart Arrest*” e “*Resuscitation*”.

9.2 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Higgins e Green (2011) afirmam que o que distingue uma revisão sistemática de uma narrativa são a especificação dos critérios de elegibilidade. Estes são formulados a partir do consenso de uma combinação dos aspetos da questão, da especificação do tipo de desenho, participantes e das comparações, isto é, baseando-se na questão PI[C]OD.

Com o objetivo de limitar os artigos em estudo, que irão constituir esta revisão, foram definidos e aplicados critérios de seleção (quadro1) mais específicos.

Os critérios de inclusão visaram o tipo de estudo, pelo que foram incluídos RCT's ou RS da literatura. Os mesmos fazem alusão à utilização da hipotermia induzida no pré-hospitalar, em participantes com idade superior ou igual a 13 anos de idade, que tiveram uma paragem cardíaca, independentemente dos ritmos de paragem e que estavam em coma [escala de coma de Glasgow (ECG) <8] após RCE.

Da pesquisa foram excluídos todos os estudos que apesar de referirem à utilização da hipotermia induzida, compreendiam os seguintes critérios: PCR traumática, grávidas, crianças com idades inferiores a 13 anos, vítimas que após RCE estariam conscientes e que respondiam a ordens verbais, doentes terminais, situações de história conhecida de infeção ou sépsis, possíveis causas de coma que não a PCR [TCE, Acidente Vascular Cerebral

(AVC), tóxicos], presença de choque cardiogénico [TA Sistólica (TAS) <90mmHg] e alterações metabólicas.

Quadro 1 – Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos

Critérios de seleção	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Participantes	Idade superior ou igual a 13 anos de idade Sofreram PCR não traumática Têm ECG <8 após o retorno de circulação espontânea (RCE).	Idade <13 anos PCR traumática Grávidas, Vítimas conscientes e que respondem a ordens após RCE Doentes terminais Situações de história conhecida de infeção ou sépsis Possíveis causas de coma que não a PCR (TCE, AVC, tóxicos) Presença de choque cardiogénico (TAS <90mmHg) e alterações metabólicas.
Intervenções	Aplicação da hipotermia induzida no PH	Todos os estudos que não se refiram à aplicação da hipotermia induzida no PH
Comparações	Comparação da aplicação da HT no PH e a não aplicação	Todos os estudos que não comparem os grupos dos critérios de inclusão
“Outcomes”	Estudar as variáveis - Temperatura à admissão hospitalar - Sobrevivência à alta hospitalar - Resultado neurológico favorável na alta hospitalar	Todos os estudos que não analisem as variáveis de inclusão
Desenho	Estudos experimentais e quasi-experimentais Revisões sistemáticas com e sem metanálise	Outros desenhos para além dos de inclusão

9.3 – ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS

A estratégia de busca utilizada deve ser descrita detalhadamente, com inclusão de bases de dados utilizadas, os descritores, as palavras-chave e os operadores booleanos (Sousa, 2012).

As pesquisas efetuadas integraram os estudos datados entre janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013, nos idiomas português e inglês, recorrendo a diversos motores de busca científica: Google Académico; Scielo; PUBMED; Cochrane Central Register of Controlled Trials Database of Abstracts of Reviews of Effects, Business Source Complete, ERIC, Regional Business News NHS Economic Evaluation Database, Academic Search Complete, MedicLatina, Health Technology Assessments, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Library, Information Science & Technology Abstracts, Cochrane Methodology Register, Cochrane Database of Systematic Reviews (via EBSCO).

Os descritores utilizados foram: “*Hypothermia*”; “*Induced, Hypothermia*”; “*Cardiac arrest*”; “*Prehospital Emergency Care*”; “*Medical Services, Emergency*”; “*Out-of-Hospital Cardiac Arrest*”; “*Out-of-Hospital Heart Arrest*” e “*Resuscitation*”, tendo sido adotada a seguinte estratégia de pesquisa nas bases de dados acima referidas.

#1 MeSH descriptor “*Hypothermia*” (explode all trees)

#2 MeSH descriptor “*Induced, Hypothermia*” (explode all trees)

#3 MeSH descriptor “*Cardiac Arrest*” (explode all trees)

#4 MeSH descriptor “*Prehospital Emergency Care*” (explode all trees)

#5 MeSH descriptor “*Medical Services, Emergency*” (explode all trees)

#6 MeSH descriptor “*Out-of-Hospital Cardiac Arrest*” (explode all trees)

#7 MeSH descriptor “*Out-of-Hospital Heart Arrest*” (explode all trees)

#8 MeSH descriptor “*Resuscitation*” (explode all trees)

#9 (#1 OR 2 AND #3 AND #4 OR #5 AND #6 OR #7 AND #8) (explode all trees)

A estratégia de busca utilizou os termos acima citados, conjugando-os com os operadores booleanos na seguinte forma: (hypothermia) OR induced, hypothermia) AND cardiac arrest) AND prehospital emergency care) OR medical services, emergency) AND out-of-hospital cardiac arrest) OR out of hospital heart arrest) AND resuscitation nos motores de busca Pubmed, EBSCO e Google Académico e Hipotermia e hipotermia induzida na Scielo.

Os descritores supracitados, em língua portuguesa e em inglês, foram utilizados também em motores de busca científicos, nomeadamente a Pubmed, o Google académico, a Scielo, com o objetivo de realizar uma pesquisa mais profunda sobre autores, bem como para a obtenção dos textos completos das publicações anteriormente identificadas.

9.4 - SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Esta seleção foi realizada por 2 investigadores que por consenso decidiram quais os estudos a incluir, seguidamente, foram obtidas as publicações completas desses estudos para análise posterior (Higgins & Green, 2011).

A primeira amostra de estudos foi de 49097 estudos. Contudo devido ao tamanho da amostra foram aplicados limitadores de pesquisa. Foram apenas considerados os estudos que contemplassem os seguintes requisitos:

1. Data de publicação – janeiro de 2007 a 31 de maio de 2013
2. Participantes com idades ≥ 13 anos
3. Estudos humanos

No quadro abaixo (quadro 2) apresentamos os estudos que foram identificados após introdução dos descritores nos motores de busca científica. Os motores de busca científica EBSCO, Pubmed, Google Académico e Scielo foram identificados como S1, S2, S3 e S4 respetivamente. Os resultados são apresentados segundo o motor de busca científica.

Quadro 2 – Estudos que foram identificados a partir da introdução dos descritores

	Motor de busca científica	Descritores	Período temporal	Limitadores	Resultados
S1	EBSCO (Cochrane Central Register of Controlled Trials Database of Abstracts of Reviews of Effects, Business Source Complete, ERIC, Regional	(hypothermia) OR induced, hypothermia) AND cardiac arrest) AND prehospital emergency care) OR medical services, emergency) AND out-of-hospital cardiac arrest)	Entre janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Participantes com idades ≥ 13 anos • Estudos 	2028

	Business News NHS Economic Evaluation Database, Academic Search Complete, MedicLatina, Health Technology Assessments, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Library, Information Science & Technology Abstracts, Cochrane Methodology Register, Cochrane Database of Systematic Reviews)	OR out of hospital heart arrest) AND resuscitation		humanos	
S2	Pubmed	(hypothermia) OR induced, hypothermia) AND cardiac arrest) AND prehospital emergency care) OR medical services, emergency) AND out-of-hospital cardiac arrest) OR out of hospital heart arrest) AND resuscitation	Entre janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Participante s com idades \geq 13 anos • Estudos humanos 	740
S3	Google Académico	(hypothermia) OR induced, hypothermia) AND cardiac arrest) AND prehospital emergency care) OR medical services, emergency) AND out-of-hospital cardiac arrest) OR out of hospital heart arrest) AND resuscitation	Entre janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Participante s com idades \geq 13 anos • Estudos humanos 	1928
S4	Scielo	Hipotermia OR hipotermia induzida	Entre janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Participante s com idades \geq 13 anos • Estudos humanos 	251

Após a aplicação dos limitadores a amostra ficou reduzida a 4809 estudos. Procedeu-se a nova seleção dos artigos, cujos títulos e resumos foram analisados para refinar todo o processo que tinha sido realizado. Esta seleção teve por base os critérios de

inclusão e exclusão previamente estabelecidos, que constituem o teste de relevância inicial ou teste de relevância I (quadro3). Este teste é constituído por uma lista de questões que devem ser respondidas pelo avaliador, afirmando ou negando a questão em causa. Quando a questão for negada, o estudo deve ser excluído da revisão (Pereira & Bachion, 2006).

Quadro 3 – Teste de Relevância I

Referência do estudo:		
Questões	Sim	Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?		
OPERACIONALIZAÇÃO		
<ul style="list-style-type: none"> • INCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Idade superior ou igual a 13 anos de idade ○ Sofreram PCR • EXCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Publicações referentes a cartas de leitor e artigos de opinião e comentários ○ Idade <13 anos 		
2. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado?		
<ul style="list-style-type: none"> • Estudos publicados entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013 		
3. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projeto?		
<ul style="list-style-type: none"> • Português • Inglês 		
4. O estudo encontra-se disponível em <i>full text</i> ?		
5. Estudo envolve seres humanos?		

Após a aplicação do teste de Relevância I foram excluídos 4801 estudos, tendo a amostra ficado circunscrita a 15 estudos.

Os estudos selecionados (n=15) através da aplicação do teste de relevância I, devem ser submetidos a avaliação por dois investigadores, de forma independente, aplicando o teste de relevância II (quadro 4), constituído por questões que devem ser respondidas afirmando ou negando a questão em causa. Quando a questão for negativa, o estudo deve ser excluído da revisão (Pereira & Bachion, 2006).

Nesta organização inicial consideramos o tipo de desenho metodológico dos estudos, baseando-nos na classificação proposta por Fortin (2009): estudos de tipo descritivo—estudo descritivo simples, estudo de caso e os inquéritos; estudos de tipo correlacional – estudo descritivo—correlacional, correlacional e o estudo de verificação de modelos teóricos; estudos de tipo experimental – estudos experimentais, estudos quasi-experimentais; revisões da literatura inespecíficas e sistemáticas e meta-análises. Foi também resumido as dimensões de cada um dos estudos (número de estudos incluídos nas revisões, número de participantes nos estudos primários), assim como o seu objetivo, os principais resultados encontrados e as formas de intervenções propostas.

Quadro 4 – Teste de Relevância II

Referência do estudo:		
Questões	Sim	Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?		
OPERACIONALIZAÇÃO <ul style="list-style-type: none"> • INCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Idade superior ou igual a 13 anos de idade ○ Sofreram PCR não traumática ○ Têm ECG <8 após o retorno de RCE • EXCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Publicações referentes a cartas de leitor e artigos de opinião e comentários ○ Idade <13 anos ○ PCR traumática ○ Grávidas, ○ Vítimas conscientes e que respondem a ordens após RCE ○ Doentes terminais ○ Situações de história conhecida de infeção ou sépsis ○ Possíveis causas de coma que não a PCR (TCE, AVC, tóxicos) ○ Presença de choque cardiogénico (TAS <90mmHg) e alterações metabólicas 		
2. O desenho do estudo vai de encontro com ao predefinido?		
<ul style="list-style-type: none"> • INCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos experimentais e quasi-experimentais ○ Revisões sistemáticas com e sem metanálise • EXCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Outros desenhos para além dos de inclusão 		
3. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado?		
<ul style="list-style-type: none"> • Estudos publicados entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de maio de 2013 		

4. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projeto?		
<ul style="list-style-type: none"> • Português • Inglês 		
5. Estudo envolve seres humanos?		
6. Os outcomes do estudo vão de encontro com o predefinido?		
<ul style="list-style-type: none"> • INCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos que estudem as variáveis: Temperatura à admissão hospitalar; Sobrevivência à alta hospitalar; Resultado neurológico favorável na alta hospitalar • EXCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Todos os estudos que não analisem as variáveis de inclusão 		

Após a aplicação do Teste de Relevância II, foram eliminados 10 estudos, ficando a nossa amostra reduzida a 5 estudos. No quadro 5 apresentamos os resultados após aplicação do teste.

Quadro 5 – Resultados da aplicação do Teste de Relevância II

Referência do estudo	Questão 1		Questão 2		Questão 3		Questão 4		Questão 5		Questão 6		Reúne critérios para avaliação da qualidade metodológica	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
S2 Bernard et (2010)	X		X		X		X		X		X		X	
S2 Bernard et al (2012)	X		X		X		X		X		X		X	
S2 Bruel et al (2008)	X			X	X		X		X		X			X
S3 Cabanas et al (2011)	X		X		X		X		X			X		X

S3	Castrén et al (2010)	×		×		×		×		×		×		×	
S3	Corsi (2012)	×		×		×		×		×		×		×	
S1	Hammer et al (2009)	×			×	×		×		×		×			×
S2	Kämäräinen et al (2008)	×			×	×		×		×		×			×
S3	Kämäräinen et al (2008)	×			×	×		×		×		×			×
S2	Kämäräinen et al (2009)	×		×		×		×		×		×		×	
S2	Kim et al (2007)	×		×		×		×		×		×		×	
S3	Skulec et al (2010)	×			×	×		×		×		×			×
S3	Storm et al (2008)	×			×	×		×		×		×			×
S3	Uray & Malzer (2008)	×			×	×		×		×		×			×
S3	Uray et al (2008)	×			×	×		×		×		×			×

Na figura 3 apresentamos o diagrama com o processo de seleção dos estudos, onde podemos compreender todo o percurso até à amostra final.

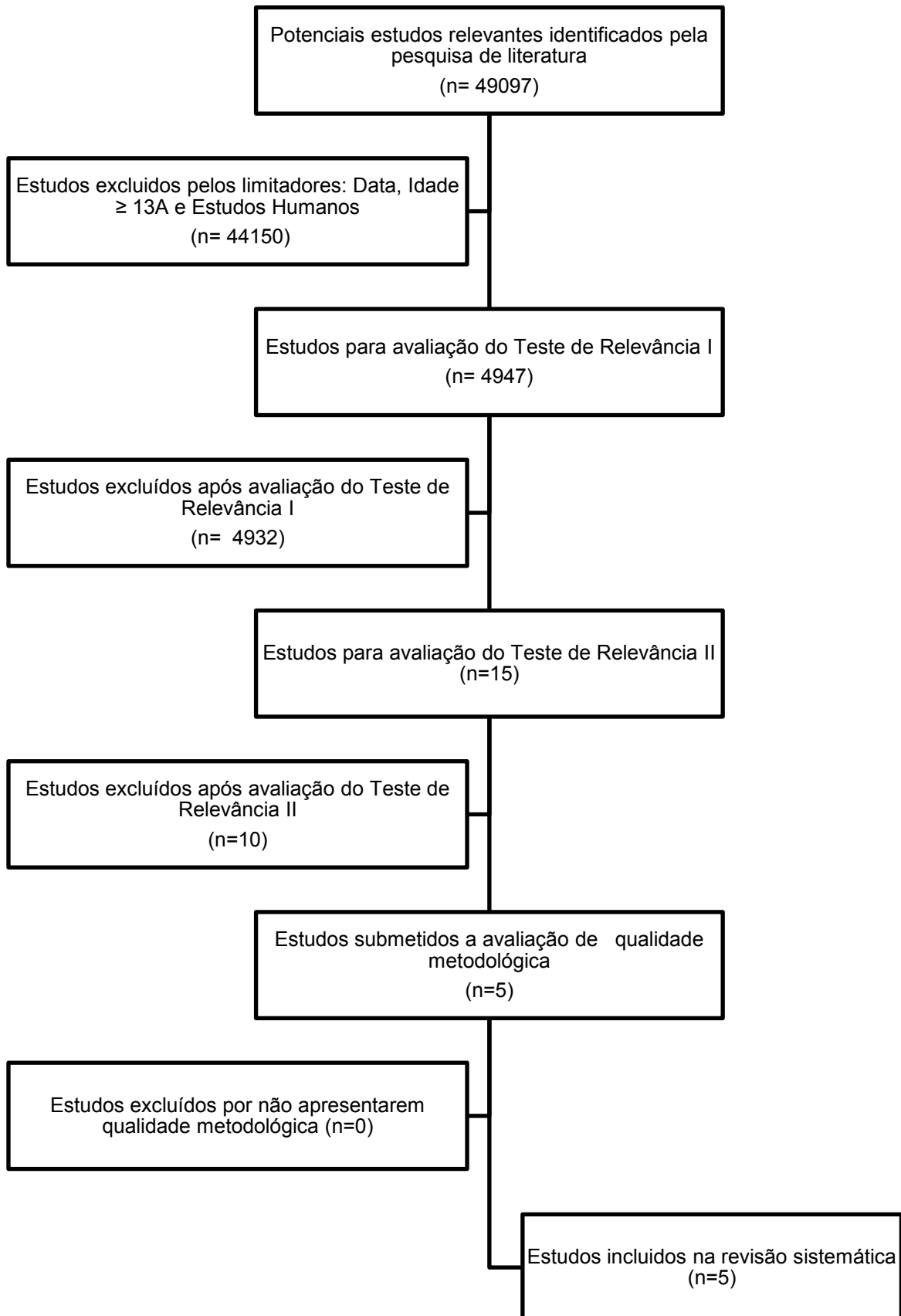


Figura 3 – Diagrama com o processo de seleção dos estudos

9.5 - ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS

A evidência científica em que se baseia este estudo procede de fontes primárias e secundárias:

- As fontes primárias incluem basicamente os artigos e estudos originais publicados na literatura, nas bases de dados já referidas, exclusivamente ensaios aleatorizados, prospetivos e controlados (RCT). A seleção de RCT deveu-se ao facto de este possuir o desenho ideal para medir a eficácia de uma intervenção, pois o investigador controla a formação da amostra e a aleatorização da intervenção para o grupo experimental (e não placebo), obtendo dois grupos em tudo semelhantes exceto na intervenção (Bugalho & Carneiro, 2004).
- As fontes secundárias consideram-se, que após uma seleção dos artigos e estudos nas bases de dados primárias, realizam sobre os mesmos uma avaliação crítica baseada na sua estrutura metodológica, sendo apenas selecionados aqueles que, pela sua validade, importância e relevância para a prática clínica, constituem a evidência considerada a mais válida (Bugalho & Carneiro, 2004).

As revisões sistematizadas que tenham os resultados analisados estatisticamente são designadas por meta-análises (MA). A opção de seleção entre RS ou MA é que as últimas constituem, na hierarquia da força da evidência científica, o grau mais elevado (Bugalho & Carneiro, 2004).

A avaliação crítica da evidência científica, no que se refere à validade, importância e aplicabilidade dos resultados constituiu um passo essencial na base científica para a elaboração deste trabalho. Para garantir a qualidade metodológica e científica dos estudos que serviram de suporte a este trabalho, de modo a evitar que as conclusões do mesmo pudessem ser colocadas em causa, utilizaram-se grelhas para avaliação crítica, sendo específicos conforme o tipo de estudo que se pretendeu analisar: ensaios clínicos e revisões sistematizadas. Foi utilizado o seguinte instrumento: a “Grelha para avaliação crítica de um estudo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado” (quadro 6) do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa (Carneiro, 2008).

Este quadro é constituído por questões, a cujas respostas os estudos em análise tiveram que responder detalhadamente, para que pudessem ser incluídos ou excluídos da análise final (Carneiro, 2008).

Quadro 6 – Grelha para avaliação crítica de um estudo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a

Marcar o código apropriado:	2 – Resposta afirmativa = sim 1 – Pouco claro/possivelmente 0 – Resposta negativa = não n/a – Não aplicável
Score total (soma dos scores atribuídos) _____ [A] Nº de questões aplicáveis (máx. 20) _____ [B] Score máximo possível (2 x B) _____ [C] CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) _____ %	

Fonte - Carneiro, A. V. (2008). Como avaliar a investigação clínica. O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *GE - Jornal Português de Gastrenterologia*, 15, 30-36.

A cada de uma das questões das grelhas de análise foi atribuída uma de quatro tipos de respostas possíveis: sim, pouco claro/possivelmente, não ou não aplicável. A cada uma destas respostas foi atribuído um valor numérico de 2,1 ou 0 (Vaz et al., 2010).

Cada artigo foi então classificado através de um score, constituído pela soma de todos os scores atribuídos às questões individuais, normalizado para o nº de questões aplicáveis ao estudo específico, sendo a classificação final a razão entre o score total e o máximo aplicável (Vaz et al., 2010)

A análise crítica dos estudos foi efetuada por dois investigadores individualmente, na qual nenhum dos dois teve conhecimento dos resultados da análise um do outro em qualquer momento deste processo, tal como referenciado por Higgins & Green (2011), existindo um terceiro investigador, para desempate, caso as opiniões fossem divergentes (critério de desempate) (Bugalho & Carneiro, 2004).

Os estudos classificados com uma pontuação de 75% ou mais foram considerados de boa qualidade. Os estudos com pontuação inferior foram excluídos, por não terem qualidade para serem considerados para a prática clínica (Carneiro, 2008). No anexo I, encontra-se a grelha de avaliação crítica de cada um dos estudos incluídos, com o respetivo score obtido.

Relativamente à hierarquização da evidência científica utilizado neste estudo baseou-se numa adaptação das recomendações do Centre for Evidence Based Medicine, de Oxford, Reino Unido, sugerida por Vaz e colaboradores (2010). O sistema sugerido classifica as recomendações como de boa (grau 1) ou de má (grau 2) qualidade, segundo o tipo da evidência científica que constitui a sua base, e esta evidência é categorizada em graus de qualidade decrescente de A a D, em que uma recomendação classificada como de grau A é considerada ser baseada em evidência de alta qualidade, e por sua vez uma de grau D baseada em evidência de baixa qualidade (Vaz et al., 2010).

O quadro abaixo (quadro 7) apresenta esta classificação dos níveis de evidência que servem de base aos graus de recomendação (Roque, Bugalho, & Carneiro, 2007).

Quadro 7 - Níveis de evidência e graus de recomendação

Grau de recomendação	Nível de evidência	Análise metodológica
A	1a	RS* (com homogeneidade [†] interna) de EACs [§]
	1b	EACs individuais (com IC [#] curtos)
	1c	Todos ou nenhuns [¶]
B	2a	RS* (com homogeneidade [†] interna) de estudos de coorte
	2b	Estudos de coorte individuais (incluindo EACs [§] de baixa qualidade, por ex. <80% de follow-up)
	2c	Investigação sobre resultados (“outcomes research”) ^{§§} e estudos ecológicos
	3a	RS* (com homogeneidade [†] interna) de estudos caso controlo
	3b	Estudos caso-controlo individuais
C	4	Estudos de séries de casos (e também estudos coorte e caso-controlo de baixa qualidade ^{**})
D	5	Opinião de peritos sem explicitação prévia da metodologia de avaliação crítica da evidência, ou baseada em investigação básica (extrapolações), ou em “princípios primários” ^{††}

NOTAS REFERENTES AO QUADRO

[#]IC: intervalos de confiança

[§]EAC: ensaio(s) aleatorizado(s) e controlado(s) (RCT: randomized controlled trials).

^{§§}A investigação sobre resultados (“outcomes research”) consiste nos estudos de coorte de doentes com idêntico diagnóstico (AVC, EAM, etc.) que relacionam os seus resultados clínicos (clinical outcomes), sejam eles a mortalidade, morbilidade, eventos, etc., com os cuidados médicos recebidos (aspirina, cirurgia, reabilitação); este tipo de investigação não utiliza EACs pelo que se torna impossível a atribuição de efetividade a uma determinada manobra terapêutica. A vantagem desta abordagem é que nos permite reconhecer se os outcomes esperados correspondem aos encontrados na clínica diária.

[†]Homogeneidade: baixo grau de heterogeneidade na direção e magnitude dos resultados dos estudos individuais nela incluída.

^{††}Por princípios primários entendem-se os conceitos fisiopatológicos que presidem à prática médica (controle da tensão arterial em doentes com dissecação da aorta, por exemplo); como é óbvio, estes princípios, se não testados em estudos rigorosos, podem conduzir por vezes a práticas erradas.

*RS: revisões sistematizadas. Uma RS é uma revisão bibliográfica e científica sobre um determinado tema, executada de tal maneira que os vieses se encontram reduzidos ao máximo. A característica fundamental de uma revisão sistematizada é a explicitação clara e não ambígua dos critérios utilizados para a seleção, avaliação crítica e inclusão da evidência científica naquela. Deste modo, uma revisão sistematizada apresenta objetivos formais e precisos e os critérios de inclusão (e exclusão) dos estudos são explicitados detalhadamente. A revisão sistematizada não apresenta, habitualmente, nenhuma representação gráfica determinada.

[¶]Quando todos os doentes faleciam antes do tratamento estar disponível, mas alguns agora sobrevivem com ele; ou quando alguns doentes faleciam antes do tratamento estar disponível, mas nenhum agora morre quando o faz.

Fonte: Roque, A., Bugalho, A., & Carneiro, A. V. (2007). Manual de Elaboração, Disseminação e Implementação de Normas de Orientação Clínica. Lisboa: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência - Faculdade de Medicina de Lisboa.
Acedido em <http://www.cembe.org/avc/pt/docs/Manual%20de%20NOCs%20CEMBE%202007.pdf>

Como ficou evidente nos quadros anteriores, os graus de recomendação envolvem quatro níveis, em ordem decrescente de validade (A, B, C e D). O quadro 8 apresenta uma síntese baseada no tipo de estudos subjacentes.

Quadro 8 – Graus de recomendação

A	Estudos nível 1 consistentes
B	Estudos nível 2 ou 3 consistentes ou extrapolações de estudos nível 1
C	Estudos nível 4 ou extrapolações de estudos nível 2 ou 3
D	Estudos nível 5 ou inconsistentes/inconclusivos de qualquer nível

Fonte: Roque, A., Bugalho, A., & Carneiro, A. V. (2007). Manual de Elaboração, Disseminação e Implementação de Normas de Orientação Clínica. Lisboa: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência - Faculdade de Medicina de Lisboa. Acedido em <http://www.cembe.org/avc/pt/docs/Manual%20de%20NOCs%20CEMBE%202007.pdf>

A síntese final que serviu de base às recomendações a este estudo baseou-se numa cuidadosa avaliação de toda a evidência, em termos de volume desta, sua consistência, aplicabilidade e no seu impacto clínico (Bugalho & Carneiro, 2004).

10. RESULTADOS

Abaixo apresentamos os resultados da análise da qualidade dos estudos e por fim os resultados da análise dos dados.

10.1 – RESULTADOS DA ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Do grupo de estudos identificados, só 5 foram selecionados para o *corpus* deste estudo, pois cumpriam os requisitos previamente estabelecidos para a amostra.

Concebeu-se uma síntese descritiva que continha os principais aspetos de cada um dos estudos, assim como a análise da sua qualidade. Nesse sentido foi construído um quadro individual para cada um dos estudos selecionados, onde estão assinaladas as principais características e dimensões dos mesmos (*cf.* Quadros 9, 10, 11, 12 e 13).

No estudo de Bernard et al. (2010), (*cf.* quadro 9) foi comparado um grupo de intervenção com 118 participantes aos quais foi feito arrefecimento pré-hospitalar com uma infusão rápida de 2 L de LR gelado com um grupo controlo com 116 participantes em que o arrefecimento foi realizado após a admissão hospitalar. A amostra inicial seria de 398 participantes, mas 164 dos mesmos não foram incluídos pois o estudo terminou após uma avaliação intermédia, na qual se conclui que não haveria diferença no resultado em ambos os grupos. Os participantes eram elegíveis para a inscrição se possuísem as seguintes características: Paragem cardíaca fora do hospital (PCFH) em que o ritmo cardíaco inicial era FV, com retorno da circulação espontânea, pressão arterial sistólica > 90 mm Hg, o tempo de paragem cardíaca > 10 minutos, idade ≥ 15 anos, e com acesso intravenoso disponível. Os participantes eram excluídos se não estivessem entubados, se eram dependentes nas atividades da vida diária previamente à paragem cardíaca, se tinham uma temperatura < 34°C, e grávidas. A temperatura timpânica foi o método de eleição escolhido no PH, enquanto no momento da admissão foi a temperatura central (vesical ou esofágica). Foram avaliados como outcomes primários um resultado favorável (alta para o domicílio ou clínica de reabilitação) e como outcome secundário a temperatura central na admissão hospitalar, a ocorrência de edema agudo do pulmão (EAP) ou PCR recorrente caminho do hospital.

Quadro 9 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Bernard et al. (2010)

<p>Bernard, S., Smith, K., Cameron, P., Masci, K., Taylor, D., Cooper, D., ...Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators (2010). Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. <i>Circulation</i>, 122(7), 737-742. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859</p>	
Métodos	Estudo compara participantes que tiveram uma PCR extra-hospitalar, em que o ritmo inicial era fibrilação ventricular e que tinham sido reanimados, aos quais foi feito arrefecimento pré-hospitalar com uma infusão rápida de 2 L de LR gelado versus o arrefecimento após a admissão hospitalar
Participantes	234 participantes com idade ≥ 15 anos
Intervenções	Compara dois grupos que receberam HT. 118 participantes foram submetidos a HT no PH com uma rápida infusão de 2 L de solução gelada de LR e 116 doentes a hipotermia induzida no hospital
Resultados	<p>No grupo de intervenção (HT pré-hospitalar), 47,5% (95% IC 38,2-56,9) dos participantes tiveram um resultado favorável na alta hospitalar em comparação com 52,6% dos participantes no grupo HT hospitalar (risk ratio 0,90; IC 95% 0,70-1,17; $p=0,43$). Não houve diferença significativa relativamente aos resultados à alta hospitalar.</p> <p>No que se refere à temperatura média avaliada na chegada ao hospital, o grupo de intervenção apresentava uma T média 34,4°C (95% IC 34,1-34,6°C) e o grupo de controlo 35,2°C (95% IC 34,9-35,4°C).</p> <p>Não foram registados casos de EAP, ou de PCR recorrente caminho do hospital.</p>
Conclusões	A HT iniciada no PH através de uma infusão rápida de grande volume fluídos intravenosos gelados diminuiu temperatura central na chegada ao hospital, mas não foi mostrado que melhora o resultado na alta hospitalar em comparação com o arrefecimento iniciado no hospital.
Implicações práticas	A HT iniciada no PH diminui a temperatura no momento da admissão hospitalar sem efeitos adversos relevantes.

Noutro estudo de Bernard et al. (2012) (cf. quadro 10) foi comparado um grupo de intervenção (GI) com 82 participantes aos quais foi feito arrefecimento pré-hospitalar com uma infusão rápida de 40 ml/ Kg (máx. 2 L) de solução Hartmann gelada com um grupo controlo (GC) com 81 participantes em que o arrefecimento foi realizado após a admissão hospitalar. Os participantes eram elegíveis para a inscrição se possuísem as seguintes características: PCFH em que o ritmo cardíaco inicial era Assistolia, AEsP ou choque não recomendado, com retorno da circulação espontânea, pressão arterial sistólica > 90 mm Hg, o tempo de paragem cardíaca > 10 minutos, idade ≥ 14 anos, e com acesso intravenoso disponível. Os participantes eram excluídos se não estivessem entubados, se eram

dependentes nas atividades da vida diária previamente à paragem cardíaca, se tinham uma temperatura <34°C, vítimas de trauma e grávidas. A temperatura timpânica foi o método de eleição escolhido no PH, enquanto no momento da admissão o método de avaliação de temperatura central escolhido foi o vesical ou nasofaríngeo. Foram avaliados como outcomes primários um resultado neurológico favorável (alta para o domicílio ou clínica de reabilitação) e como outcome secundário a temperatura central na admissão hospitalar. No estudo foram ainda avaliados os resultados neurológicos favoráveis no momento da alta dos participantes em que a causa de PCR era cardíaca, e concluíram que a HT poderá aumentar a taxa de resultados favoráveis, no grupo de intervenção 17% e no grupo controlo 7%, $p=0,146$.

Quadro 10 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Bernard et al. (2012)

<p>Bernard, S., Smith, K. C., Masci, K., Taylor, D., Cooper, D., Kelly, A., . . . Rapid Infusion of Cold Hartmanns (2012). Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. Critical Care Medicine, 40(3), 747-753. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182377038</p>	
Métodos	Estudo compara participantes que tiveram uma PCR extra-hospitalar, em que o ritmo inicial era a assistolia ou a AEsP e que tinham sido reanimados, aos quais foi feito arrefecimento pré-hospitalar com uma infusão rápida até 2 L (40 ml/Kg) de solução Hartmann versus o arrefecimento após a admissão hospitalar
Participantes	163 participantes com idade ≥ 14 anos
Intervenções	Compara dois grupos que receberam HT. 82 participantes foram submetidos a HT no PH com uma rápida infusão até 2 L (40 ml/Kg) de solução Hartmann gelada e 81 participantes a Hipotermia foi induzida no hospital
Resultados	No grupo de intervenção (HT pré-hospitalar), 12,2% (95% IC 6,0-21,3) dos participantes tiveram um resultado favorável na alta hospitalar em comparação com 8,6% dos participantes no grupo HT hospitalar. Não houve diferença significativa relativamente aos resultados à alta hospitalar ($p=0,50$). No subgrupo de participantes em que a PCR tinha uma causa cardíaca, o resultado favorável na alta hospitalar foi de 8 de 47 (17 %) participantes do grupo de intervenção em comparação com 3 de 43 (7 %) participantes do grupo controlo ($p=0,146$). No que se refere à temperatura média avaliada na chegada ao hospital, o grupo de intervenção apresentava uma T média 34,4°C (95% IC 34,1-34,8°C) e o grupo de controlo 35,7°C (95% IC 35,2-36,1°C) houve diferenças significativas ($p=0,001$). Não foram registados casos de EAP.
Conclusões	A HT iniciada no PH através de uma infusão rápida de 40 ml/ Kg de Solução Hartmann gelada diminuiu temperatura central na chegada ao hospital, mas não foi mostrado que melhora o resultado na alta hospitalar em comparação com a HT iniciada no hospital.

Implicações práticas	A HT iniciada no PH com solução Hartmann gelada diminui a temperatura no momento da admissão hospitalar sem efeitos adversos relevantes.
-----------------------------	--

No que se refere ao estudo de Kim et al. (2007) (*cf.* quadro 11) procuraram avaliar a viabilidade, a segurança e a eficácia do arrefecimento realizado no PH, utilizando para esse objetivo uma infusão rápida até 2 L de soro fisiológico (SF) frio, com 4°C. Compararam um grupo de intervenção com 63 participantes aos quais foi feito arrefecimento pré-hospitalar com um grupo controlo com 62 participantes que receberam tratamento *standard*. Os participantes eram elegíveis para a inscrição se possuísem as seguintes características: idade ≥ 18 anos, PCR não traumática, com retorno da circulação espontânea, inconscientes e com acesso intravenoso disponível. Os participantes eram excluídos se tinham uma temperatura $< 34^\circ\text{C}$, vítimas de trauma e se obedecessem a ordens. A temperatura esofágica foi avaliada nos momentos da randomização e da admissão hospitalar. Apenas 12 dos participantes recebeu a totalidade dos 2 L de SF a 4°C, tal facto deveu-se a PCR recorrente no transporte para o hospital ou o tempo de transporte para o hospital era curto, não permitindo a administração da totalidade de infusão.

Quadro 11 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Kim et al. (2007)

Kim, F., Olsufka, M., Longstreth, W., Maynard, C., Carlbom, D., Deem, S., ...Cobb, L. A. (2007). Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4°C normal saline. <i>Circulation</i>, 115, 3064-3070. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655480	
Métodos	Estudo compara participantes que tiveram uma PCR extra-hospitalar independente do ritmo inicial e que tinham sido reanimados, aos quais foi feito arrefecimento pré-hospitalar com uma infusão rápida até 2 L de SF a 4°C versus o tratamento PH <i>standard</i>
Participantes	125 participantes com idade ≥ 18 anos
Intervenções	Compara dois grupos, um grupo de intervenção com 63 participantes que foram submetidos a HT no PH com uma infusão rápida até 2 L de SF a 4°C e 62 participantes que receberam o tratamento PH <i>standard</i>
Resultados	49 participantes (77,8%) do grupo de intervenção foram admitidos no hospital, apenas 21 (33,3%) sobreviveram no momento da alta hospitalar. 48 participantes (77,4%) do grupo de intervenção foram admitidos no hospital, e somente 18 (29,0%) sobreviveram no momento da alta hospitalar. 4 participantes, dois de cada grupo apresentavam graves défices neurológicos no momento da alta hospitalar. O odds ratio não ajustados para o arrefecimento no PH foi de 1,25 (95% IC 0,55-2,82), uma tendência insignificante para melhorar a sobrevivência

	até à alta hospitalar. O grupo de intervenção apresentava na chegada ao hospital $T=34,7 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$, com uma diferença entre o início da randomização e a admissão hospitalar de $-1,24 \pm 1,09^{\circ}\text{C}$, enquanto que no grupo controlo a $T= 35,7 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$ no momento da admissão hospitalar, com diferenças de $0,10 \pm 0,94$, com diferenças significativas $p=0,001$. Não foram registados casos de EAP.
Conclusões	A infusão rápida de SF a 4°C no PH diminuiu temperatura central na chegada ao hospital, e não está associada à ocorrência de efeitos adversos.
Implicações práticas	A HT iniciada no PH com SF a 4°C diminuiu a temperatura no momento da admissão hospitalar sem efeitos adversos relevantes.

Num estudo realizado por Kämäräinen et al. (2009) (cf. Quadro 12) indagaram sobre a eficácia e a segurança da infusão de LR a 4°C para indução da hipotermia no PH. Os autores comparam um grupo de intervenção com 19 participantes aos quais foi feito arrefecimento pré-hospitalar com uma infusão rápida de 30 ml/ Kg de LR a 4°C , a um ritmo de 100ml/min até administrar a dose máxima ou obter $T < 33^{\circ}\text{C}$, com um grupo controlo com 18 participantes aos quais foi prestado o tratamento convencional. Os participantes eram incluídos para a inscrição se possuísssem as seguintes características: PCFH independente do ritmo cardíaco, com $\text{RCE} > 9$ min, $\text{ECG} \leq 5$. Os participantes eram excluídos se hipotensão não reativa à administração de fluidos ou medicação, vítimas de trauma, intoxicação e grávidas. A temperatura nasofaríngea foi o método de eleição escolhido para avaliação da temperatura. O volume médio infundido foi 2370 (± 500), com uma dose média 27 ml/kg, com uma duração média de 37 ± 16 min. O outcome primário foi a temperatura nasofaríngea na admissão hospitalar e como outcome secundário a mortalidade hospital e evolução neurológica. O arrefecimento espontâneo não é suficiente para arrefecer eficazmente os doentes antes do internamento. Aos participantes do grupo de intervenção a quem não foi dada continuidade na aplicação da hipotermia terapêutica no hospital, morreram todos nos hospitais.

Quadro 12 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Kämäräinen et al. (2009)

Kämäräinen, A., Virkkunen, I., Tenhunen, J., Yli-Hankala, A., & Silfvast, T. (2009). Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 53(7), 900-907. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02015.x.	
Métodos	Estudo compara participantes que tiveram uma PCR que tinham sido reanimados, aos quais foi feito arrefecimento pré-hospitalar com infusão rápida de 30 ml/ Kg de LR a 4°C versus o arrefecimento espontâneo

Participantes	37 participantes com idade \geq 18 anos
Intervenções	Compara dois grupos, um grupo de intervenção com 19 participantes que foram submetidos a HT no PH com uma rápida infusão até 30 ml/ Kg de LR a 4°C e 18 participantes do grupo controlo em que o arrefecimento foi espontâneo.
Resultados	No grupo de intervenção (HT pré-hospitalar), sobreviveram 42% dos participantes, todos com um resultado favorável na alta hospitalar em comparação com 44% dos participantes no grupo controlo, também todos eles com um resultado favorável na alta hospitalar. Relativamente à temperatura avaliada na chegada ao hospital, o grupo de intervenção apresentava uma T 34,1 \pm 0,9°C e o grupo de controlo 35,2 \pm 0,8°C houve diferenças significativas ($p < 0,001$).
Conclusões	A indução pré-hospitalar de hipotermia leve com uma infusão de solução de Ringer frio após RCE é segura e eficaz. Diminui significativamente a temperatura da nasofaringe
Implicações práticas	A HT iniciada no PH com 30 ml/ Kg de LR a 4°C diminui a temperatura no momento da admissão hospitalar sem efeitos adversos relevantes.

No estudo realizado por Castrén et al. (2010) (cf. quadro 13) procuraram determinar a segurança, a viabilidade, e a eficácia do arrefecimento transnasal no PH, e os seus efeitos sobre a sobrevivência à alta hospitalar. O arrefecimento transnasal foi iniciado durante as manobras de RCP, antes da RCE e mantido até à admissão hospitalar. Compararam um grupo de intervenção com 93 participantes aos quais foi feito arrefecimento transnasal no PH com um grupo controlo com 101 participantes que receberam tratamento *standard*. Os critérios de inclusão adotados foram: idade \geq 18 anos, PCR independente do ritmo, RCP iniciada após 20 minutos do colapso. Os critérios de exclusão estabelecidos foram os seguintes: vítimas de trauma, asfixia, eletrocussão, AVC, intoxicação, com coagulopatia conhecida, a fazer oxigénio suplementar, estivessem já hipotérmicos, RCE antes randomização, com obstrução nasal que torna-se impeditiva a colocação do dispositivo intranasal e se obedecessem a ordens. A temperatura esofágica foi avaliada nos momentos da RCE e da admissão hospitalar. Os endpoints de eficácia incluíram as taxas de arrefecimento (a temperatura de RCE e na chegada do hospital e tempo para atingir a temperatura de 34°C), a taxa de RCE, a sobrevida no momento da alta hospitalar, e sobrevivência com bom resultado neurológico na alta hospitalar, para a qual foi utilizada a escala performance cerebral de Pittsburgh, em que a categoria de 1 (uma boa recuperação) ou 2 (deficiência moderada) era considerada boa evolução neurológica, ao invés que um mau resultado neurológico as categorias 3 (deficiência grave), 4 (estado vegetativo) ou 5 (morte).

Quadro 13 – Quadro de evidência relativo ao estudo de Castrén et al. (2010)

Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J., Desruelles, D., ...Barbut D. (2010). Intra-arrest transnasal evaporative cooling a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). Circulation, 122 (7), 729-736. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691	
Métodos	Estudo compara participantes que tiveram uma PCR extra-hospitalar independente do ritmo inicial aos quais foi feito arrefecimento intranasal no pré-hospitalar, iniciado durante o RCP versus o tratamento PH <i>standard</i> .
Participantes	194 participantes com idade \geq 18 anos
Intervenções	Compara dois grupos, um grupo de intervenção com 93 participantes que foram submetidos a arrefecimento nasal no PH, durante as manobras de RCP e 101 participantes que receberam o tratamento PH <i>standard</i>
Resultados	Os tempos médios de arrefecimento foram de 23 minutos desde o colapso. A temperatura no momento da admissão hospitalar foi no grupo de intervenção de 34,2 [SD=1,5°C] vs 35,5 [SD=0,9°C] no grupo controlo, com $p=0,001$. A Temperatura timpânica diminui a uma média de 1,3°C desde RCE até ao hospital. A temperatura central avaliada no hospital foi 35,1°C [SD=1,3°C] vs 35,8 [SD=0,9°C], $p < 0,01$. Uma T timpânica $< 34^\circ\text{C}$ foi alcançada numa média de 102 minutos no grupo de intervenção e 291 minutos no grupo controlo, $p=0,03$. Não houve diferença significativa ($p=0,48$) no n.º de participantes com RCE, 35 (37,6%) vs 43 (42,6%) no grupo controlo. Relativamente aos resultados de sobreviventes, obteve-se 14 (43,8%) participantes do grupo de intervenção e 13 (31%) participantes do grupo controlo, sem diferença significativa ($p=0,26$) e RR=1,4. No que se refere a um bom outcome no momento da alta hospitalar os resultados obtidos foram: 34,4 % (Grupo de Intervenção) vs 21,4% (Grupo de Controlo), $p=0,21$, RR=1,6.
Conclusões	O arrefecimento evaporativo transnasal é viável e seguro, a sua utilização precoce é associada a uma redução significativa no intervalo de tempo necessário para arrefecer os doentes.
Implicações práticas	O arrefecimento transnasal iniciado no PH, durante as manobras de RCP diminui a temperatura no momento da admissão hospitalar e diminui o tempo para atingir a temperatura alvo.

De forma a dar resposta à questão de investigação enunciada: “*Será que a hipotermia terapêutica utilizada no pré-hospitalar é mais eficaz que a normotermia ou a hipotermia terapêutica hospitalar na taxa de sobrevivência e bom resultado neurológico no momento da alta hospitalar, em doentes que tiveram uma PCR extra-hospitalar?*”, reunimos e organizamos os resultados de todos os estudos, elaborando-se de seguida um quadro de evidências (cf. quadro 14), exibido abaixo:

Quadro 14 – Principais resultados dos estudos incluídos no *corpus* de estudo desta revisão

Autores/ Ano/ País	Desenho/ Amostra	Intervenção/ n	Controlo/ n	Resultados						Score obtido na análise da qualidade do estudo
				Temperatura Admissão Hospitalar		Sobreviventes à alta hospitalar		Bom resultado neurológico à alta hospitalar		
				GI	GC	GI	GC	GI	GC	
Bernard et al. 2010 <i>Austrália</i>	RCT/ n= 234	LR frio/ n=118	HT hospitala r/ n=116	34,4°C 95%IC 34,1°C - 34,6°C	35,2°C 95%IC 34,9- 35,4°C	56	62	56 47,5%; 38,2- 56,9	61 52,6% 43,1- 61,9	95%
Bernard et al. 2012 <i>Austrália</i>	RCT/ n= 163	Solução Hartmann fria/ n=82	HT hospitala r/ n=81	34,4°C 95%IC 34,1°C - 34,8°C	35,7°C 95%IC 35,2- 36,1°C	11	7	10 12,2%; 6,0- 21,3	7 8,6% 3,5-17	95%
Kämäräinen et al. 2009 <i>Finlândia</i>	RCT/ n= 37	LR 4°C/ n=19	Arrefeci mento espontâ neo/ n=18	34,1 ±0,9°C	35,2 ± 0,8°C	8	8	8 42%	8 44%	90%
Kim et al. 2007 <i>EUA</i>	RCT/ n=125	SF4°C/n=63	Tratame nto Standard /n=62	34,7±1 ,2°C	35,7±1 ,2°C	19	17	18	16	87,5%
Castrén et al. 2010 <i>Multicêntr ico</i>	RCT/ n=210	Rhinochill/ n=96	Tratame nto Standard / n=104	34,2 SD=1, 5	35,5 SD=0, 9	14 43,8%	13 31%	11 34,4%	9 21,4%	90%

Relativamente à hierarquia de evidência e face à classificação por nós adotada e sugerida por Roque, Bugalho, & Carneiro (2007), podemos então afirmar que estamos perante um nível 1b relativos a experiências clínicas randomizadas e controladas (RCT), uma vez que cinco dos estudos incluídos (Kim et al, 2007; Kämäräinen et al 2009; Castren et al, 2010; Bernard et al, 2010; Bernard et al, 2012) são RCT's.

10.2 - RESULTADOS DA ANÁLISE DE DADOS

De seguida iremos apresentar os resultados da análise de dados, apresentados de acordo com os outcomes previamente escolhidos para o nosso estudo. A análise estatística foi realizada através do software Cochrane Collaboration's Review Manager (RevMan 5.2.8).

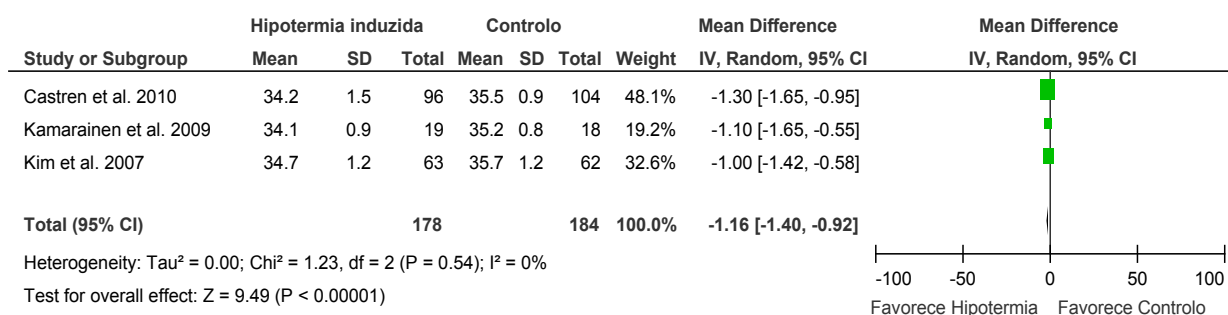
10.2.1 - Outcome: Temperatura na Admissão Hospitalar

Os estudos de Kim et al. (2007), Kämäräinen et al. (2009) e Castrén et al. (2010) relatam o outcome temperatura na admissão hospitalar, incluindo 178 participantes do grupo de intervenção e 184 participantes do grupo controlo.

Na análise do outcome foi utilizado o método do inverso da variância com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em Diferença de médias IC 95%. Nas medidas de heterogeneidade o teste Tau², χ^2 e I².

Após a observação dos dados podemos afirmar que há significância estatística entre as intervenções para o outcome temperatura na admissão hospitalar (IV=-1,16; IC 95%= -1,40-0,92; $p < 0,00001$) no grupo submetido a hipotermia terapêutica no pré-hospitalar (HTPH) comparando com o grupo da normotermia ou hipotermia terapêutica hospitalar (HTH). Inferimos também que os estudos são homogêneos conforme se apura pelo resultado do $\chi^2=1,23$ ($p=0,54$) e pelo I²=0 (gráfico1).

Gráfico 1 – Forest plot da comparação da Hipotermia Induzida Versus Controlo, outcome: Temperatura na Admissão Hospitalar



Foram excluídos os estudos de Bernard et al. (2010; 2012) porque não possuíam os dados completos, os mesmos apresentavam SD e não apresentavam o IC95%. Esta análise

apenas procurou conhecer a redução da temperatura entre as intervenções. Neste caso observou-se uma redução de 1,16°C no grupo experimental, inferindo-se que a hipotermia induzida no PH provoca uma diminuição significativa da temperatura corporal desde o momento em que é iniciada até à admissão hospitalar.

10.2.2 - Outcome: Sobreviventes à Alta Hospitalar

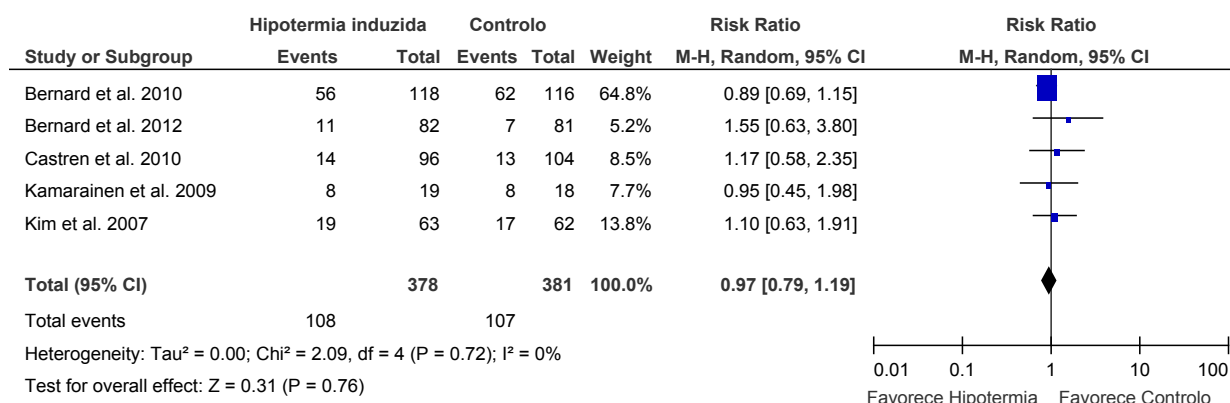
Todos os estudos incluídos reportam um resultado da sobrevivência à alta hospitalar, envolvendo 108 eventos do grupo de HTPH e 107 eventos do grupo de normotermia ou HTH.

Utilizamos o método de Mantel-Haenszel com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em Risco Relativo com IC 95%. Nas medidas de heterogeneidade o teste Tau², χ^2 e I^2 .

Podemos afirmar então que não há significância estatística entre as intervenções para o outcome sobreviventes à alta hospitalar (RR=0,97; IC 95%=0,79-1,19; $p=0,76$) entre o grupo de HTPH comprando com o grupo da normotermia ou HTH. Os estudos são homogêneos conforme se apura pelo resultado do $\chi^2=2,09$ ($p=0,72$) e pelo $I^2=0$ (gráfico 2).

Concluimos que a hipotermia induzida iniciada no PH não tem influência sobre os resultados de sobrevivência no momento da alta hospitalar comparativamente aos resultados obtidos quando a HT é iniciada no momento da admissão hospitalar.

Gráfico 2 – Forest plot da Comparação da Hipotermia Induzida versus Controlo, outcome: Sobreviventes à Alta Hospitalar.



10.2.3 - Outcome: Bom Resultado Neurológico à Alta Hospitalar

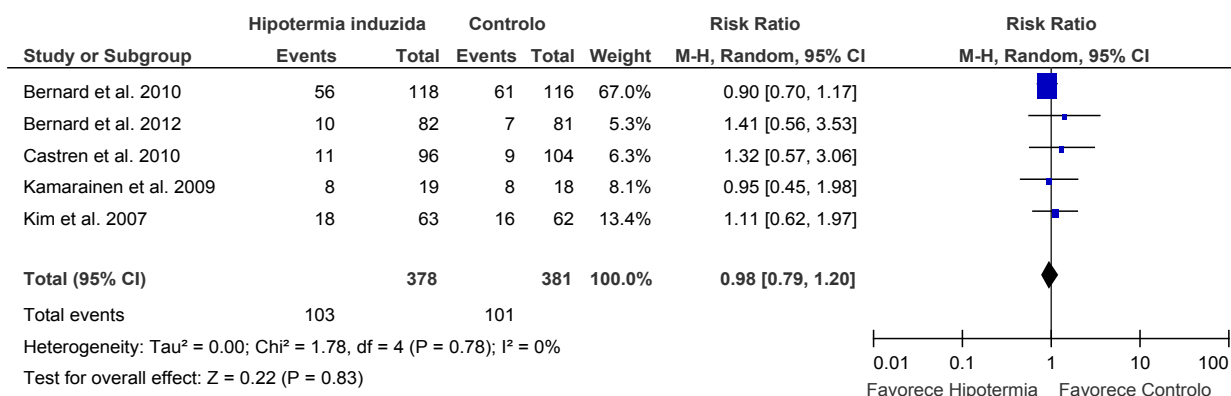
Os cinco estudos incluídos mencionam um bom resultado neurológico à alta hospitalar, abrangendo 103 eventos do grupo de HTPH e 101 eventos do grupo da normotermia ou HTH.

Foi utilizado o método de Mantel-Haenszel com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em Risco Relativo com IC 95%. Nas medidas de heterogeneidade o teste τ^2 , χ^2 e I^2 .

Não há significância estatística entre as intervenções para o outcome Bom resultado neurológico à alta hospitalar (RR=0,98; IC 95%=0,79-1,20; $p=0,83$). Os estudos são homogêneos conforme se apura pelo resultado do $\chi^2=1,78$ ($p=0,78$) e pelo $I^2=0$ (gráfico 3).

Inferimos então que a hipotermia induzida iniciada no PH não melhora os resultados neurológicos das vítimas de PCR no momento da alta hospitalar comparativamente aos resultados obtidos quando a HT é iniciada no momento da admissão hospitalar.

Gráfico 3 – Forest plot da Comparação da Hipotermia Induzida versus Controlo, outcome: Bom resultado neurológico à alta hospitalar.



11. DISCUSSÃO

Depois de termos efetuado a apresentação dos resultados obtidos através de uma análise dos estudos que selecionamos através de uma revisão rigorosa, vamos realizar uma reflexão sobre os aspetos metodológicos e a validade das conclusões encontradas nos mesmos. Pretendemos então, analisar os principais resultados e a sua aplicabilidade, objetivando a questão de investigação inicialmente enunciada.

Na pesquisa que efetuamos foram identificados cinco estudos (Kim et al., 2007; Kämäräinen et al., 2009; Castrén et al., 2010; Bernard et al., 2010 e Bernard et al., 2012) envolvendo 759 participantes, sendo 378 do grupo de hipotermia pré-hospitalar e 381 do grupo controlo.

É importante ressaltar que foram preferidos para análise apenas os RCT's por constituírem os maiores níveis de evidência científica e por terem uma relação de extrema importância com a boa prática clínica.

Kim et al. (2007) avaliaram a viabilidade, a segurança e a eficácia da HTPH. Os participantes com RCE após PCR foram randomizados para receber HTPH, através da infusão de 2L de SF a 4°C. Os autores demonstraram que o arrefecimento iniciado no PH diminuiu significativamente a temperatura no momento da admissão comparado com o grupo controlo (34,7°C vs 35,7°C; $p < 0,0001$). No que se refere à sobrevivência no momento da alta hospitalar, os participantes que receberam arrefecimento no PH, tinham um odds ratio de 1,92 (IC 95% 0,46 a 8,0) enquanto que, aqueles que receberam HTH tinham um odds ratio de 0,91 (IC 95% 0,28 a 2,96), afirmando que não há diferença estatística entre os dois grupos.

Os autores sugerem que a HTPH não está associada a efeitos adversos sobre os valores de TA, FC ou a ocorrência de edema agudo do pulmão. Uma das limitações por eles apontada refere-se à da pequena quantidade de fluídos administrados, tal facto estava relacionado com um curto tempo de transporte até à unidade hospitalar, impossibilitando a administração da totalidade da infusão (Kim et al., 2007).

Os participantes em que o ritmo inicial de paragem era a FV, e que foram submetidos a HTPH tiveram tendência para um melhor resultado. O arrefecimento nestes participantes está associado a um maior número de sobreviventes no momento da alta hospitalar comparativamente aos que receberam o tratamento padrão (66% vs 45%), por outro lado os

participantes que tinham ritmo inicial de assistolia ou AEsP foram associados a uma menor proporção no momento da alta (6% vs 20%) (Kim et al., 2007).

Kim et al. (2007) sugerem que a HTPH induzida através da infusão rápida de fluidos intravenosos frios é um método simples e sem grande incidência de efeitos adversos. Contudo, a HTPH foi associada a um aumento de tempo entre o local do evento e a chegada ao hospital.

Castrén et al. (2010) estudaram a segurança, a viabilidade e eficácia do arrefecimento transnasal no PH, procurando também conhecer os seus efeitos sobre a sobrevivência, no que se refere a um bom outcome neurológico (CPC=1 e 2) no momento da alta hospitalar. Os participantes foram randomizados para receber HTPH utilizando um dispositivo de arrefecimento transnasal evaporativo, durante a reanimação, antes da RCE.

A temperatura na chegada ao hospital foi significativamente menor no grupo de tratamento ($34,2^{\circ}\text{C}$ [SD=1,5 $^{\circ}\text{C}$] vs $35,5^{\circ}\text{C}$ [SD=0,9 $^{\circ}\text{C}$], $p=0,001$). No que se refere a sobrevivência no momento da alta hospitalar, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (43,8% do grupo de tratamento vs 31% do grupo controlo, $p=0,26$, $rr= 1,4$). Relativamente ao bom outcome neurológico, também não foram observadas diferenças significativas (34,4% dos participantes tratados vs 21,4% dos participantes do grupo controlo, $p= 0,21$; $rr=1,6$). Os autores salientam que o bom desfecho neurológico foi significativamente maior nos participantes arrefecidos em que o CPR foi iniciado em 10 minutos após o colapso do que em participantes do grupo controlo (43,5% vs 17,6%; $p=0,03$; $rr= 2,5$), concluindo que estes resultados abonam a favor de um início precoce de CPR e do arrefecimento transnasal. No que se refere às complicações, o estudo salienta que houve menos mortes devido a choque cardiogénico no grupo de tratamento (Castrén et al., 2010).

Kämäräinen et al. (2009) procuram avaliar a eficácia e segurança da administração até ao máximo de 30 ml/ Kg de uma solução de LR a 4°C . no grupo de intervenção, a temperatura da nasofaringe no momento d admissão hospitalar foi significativamente menor que no grupo controlo ($34,1 \pm 0,9^{\circ}\text{C}$ vs $35,2 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$; $p < 0,001$). A principal constatação foi de que a infusão de LR a 4°C diminuía a temperatura da nasofaringe em que comparação com os participantes do grupo controlo. O arrefecimento é seguro pois não foram observados efeitos adversos imediatos.

Os autores referem que obtiveram valores de temperatura mais baixos que no estudo de Kim et al. (2007) apontando para tal facto, a diferença entre os volumes infundidos de solução fria. No estudo de Kämäräinen et al. (2009) a temperatura do grupo de intervenção no momento da admissão hospitalar foi de $34,1 \pm 0,9^{\circ}\text{C}$, resultados semelhantes aos

relatados por Kim et al. (2007) em que a temperatura foi de $34,7 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$. Esta pequena diferença nas temperaturas está relacionada com o volume de líquidos infundidos nos dois estudos, 2300 ml ± 500 ml no estudo de Kämäräinen et al. (2009) e 500 -<2000ml na maioria dos participantes do estudo de Kim et al. (2007).

A infusão de fluídos EV gelados para a indução de HT é considerado um método simples e eficaz. O transporte com um intervalo de tempo curto, pode restringir a conclusão do tratamento. O tratamento deve ser continuado no hospital associando o este método a outros métodos de arrefecimento. Nenhum dos participantes aos quais a HT não foi continuada no hospital sobreviveu. As evidências atuais dos benefícios da HT é baseada na manutenção do tratamento no hospital pelo menos 12 a 24h (Kämäräinen et al., 2009).

Kämäräinen et al. (2009) concluem que o arrefecimento espontâneo exclusivo não é suficiente para arrefecer eficazmente os participantes antes do internamento e que a infusão de LR frio é segura no que se refere ao aparecimento de efeitos adversos imediatos.

Num outro estudo, Bernard et al. (2012) referem que não houve diferença nos resultados dos participantes com bom outcome neurológico no momento da alta hospitalar, 12% dos participantes arrefecidos no PH comparativamente com 9% dos participantes que receberam HT no hospital ($p=0,50$). Contudo, os autores afirmam que nos participantes em que a PCR tinha uma causa cardíaca, 17% das mesmas tiveram alta hospitalar com bom resultado neurológico comparativamente com 7% que receberam a HT no hospital ($p=0,146$).

Apesar de os dados de Bernard et al. (2012) não terem sido tratados por nós, porque não possuíam os dados completos, os autores concluem que uma infusão gelada de solução Hartman diminuiu a temperatura central no momento da admissão hospitalar. Os autores referem que a HTPH comparativamente com o arrefecimento hospitalar diminuiu a temperatura durante o transporte de ambulância mas não faz melhorar os resultados dos participantes no momento da alta hospitalar. Os mesmos referem que não foi observado EAP em ambos os grupos e não houve aumento de PCR recorrente antes da chegada ao hospital.

Muitos dos participantes não receberam a totalidade da quantidade de infusão uma vez que o tempo de transporte ao hospital era muitas vezes relativamente curto, sendo mesmo corroborado por Kämäräinen et al. (2009), como já referenciado anteriormente.

No estudo de Bernard et al. (2010) apenas 40% dos participantes recebeu 2L, tal facto deveu-se a um tempo de transporte inferior a 20 minutos. 47,5% dos participantes que recebeu HTPH tiveram um bom resultado neurológico no momento da alta hospitalar

comparativamente com 52,6% dos que receberam HT, esta diferença é não significativa (RR 0,90; 95% IC 0,70-1,71; $p=0,43$).

Kim et al. (2007) e Kämäräinen et al. (2009) refere que a infusão rápida ($> 100\text{ml}/\text{min}$) de um grande volume ($40\text{ml}/\text{Kg}$) de fluido cristalóide frio, por via endovenosa está associado a poucos efeitos adversos.

12. CONCLUSÃO

O nosso estudo aponta, que a instituição da hipotermia terapêutica no PH não melhora a sobrevivência, nem os outcomes neurológicos das vítimas de PCR no pré-hospitalar. Esta conclusão é suportada no facto de existirem diferenças significativas no que se refere à temperatura avaliada no momento da admissão hospitalar, todavia, no que se refere à sobrevivência e bom outcome neurológico no momento da alta hospitalar não foram observadas diferenças significativas, isto , poderá estar relacionado com o facto de não ter sido infundido o volume de fluídos gelado inicialmente estimado e também, pela não continuidade da HT no hospital, já iniciada no pré-hospitalar.

Uma das limitações a consignar a este estudo está relacionada com o número reduzido de RCT's sobre a HTPH, 10 dos estudos existentes e que foram encontrados na nossa pesquisa não são RCT's, pelo que não foram selecionados para o nosso estudo por não possuírem qualidade suficiente e por conduzirem à heterogeneidade. Deste modo sugere-se a realização de mais RCT's estudando diferentes métodos de arrefecimento.

Os estudos onde foram utilizadas infusões de fluídos gelados, apresentavam diferenças no volume infundido, sendo tal facto justificado pelo curto espaço de tempo entre o início da infusão e a chegada ao hospital, sendo por isso pertinente realizar estudos que utilizem um volume total de infusão mais baixo (< 30 ml/Kg ou 2L), procurando estudar a viabilidade e a eficácia do mesmo.

Ensaio futuros devem também testar se a HTPH tem influência sobre os outcomes neurológicos no momento da alta hospitalar sobretudo quando o ritmo inicial é a AEsP ou a assistolia e a causa de PCR é cardíaca.

Em face dos resultados, como implicações para a prática sugere-se a criação de vias verdes para os doentes que recuperem de PCR, à semelhança de outras vias verdes conhecidas, tais como a Via Verde AVC, Sépsis e Coronária, visando o transporte para unidades especializadas no tratamento de doentes pós-PCR, onde seja possível a aplicação da HTH, procurando desta forma que seja dada continuidade à HTPH, caso tenha sido iniciada. Esta sugestão advém do facto da existência de participantes dos estudos incluídos na nossa RS, que tinham sido arrefecidos no PH e aos quais não foi dada continuidade no

hospital de destino, podendo condicionar a taxa de sobrevivência e a alta com bom outcome neurológico. Esta não continuidade da HTPH pode ter influenciado os resultados clínicos descritos nos estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abreu, A., & Pereira, J. G. (2011). Hipotermia no doente pós-Paragem Cardio-Respiratória - ponto de vista do especialista. *Revista Portuguesa de Medicina Intensiva*, 18(3), 67-75.
- Andrés, J., Fernández, Á., & Gazmurib, J. R. (2008). Mortalidad evitable por parada cardíaca extrahospitalaria. *Medicina Clínica*, 130 (18), 710-714. doi: 10.1157/13120767
- Araújo, R. M. (2011). *Hipotermia Terapêutica - Evidência científica no neurotrauma* (Dissertação de mestrado, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do porto). Acedido em <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62323/2/Tese%20de%20Mestrado%20%20Final.pdf>
- Aristorena, M., Gastón, A., & Ramírez, J. (2010). Trajectoria clínica de hipotermia terapêutica pos parada cardiaca. *Enfermeria Intensiva*, 21(2), 58-67. doi: 10.1016/j.enfi.2009.10.002
- Behringer, W., Arrich, J., Holzer, M., & Sterz, F. (2009). Out-of-hospital therapeutic hypothermia in cardiac arrest victims. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 17(52). doi: 10.1186/1757-7241-17-52
- Bernard, S. A., & Buist, M. (2003). Induced hypothermia in critical care medicine: A review. *Critical Care Medicine*, 31(7), 2041-2051.
- Bernard, S. A., Ray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., Silvester, W., Gutteridge, G., & Smith, K. (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with

induced hypothermia. *The New England Journal of Medicine*, 346(8), 557-563.

doi: 10.1056/NEJMoa003289

Bernard, S., Smith, K. C., Masci, K., Taylor, D., Cooper, D., Kelly, A., ...Rapid Infusion of Cold Hartmanns (2012). Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Critical Care Medicine*, 40(3), 747-753. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182377038

Bernard, S., Smith, K., Cameron, P., Masci, K., Taylor, D., Cooper, D., ...Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators (2010). Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation*, 122(7), 737-742.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859

Bruel, C., Parienti, J., Marie, W., Arrot, X. D., Du Cheyron, D., Massetti, M., ...Charbonneau, P. (2008). Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Critical Care*, 12(1):R31. doi: 10.1186/cc6809

Bugalho, A., & Carneiro, A. V. (2004). *Intervenções para aumentar a adesão terapêutica em patologias crónicas*. Lisboa: CEMBE - Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa. Acedido em <http://www.cembe.org/avc/pt/docs/NOC%20deAdesão%20a%20Patologias%20Crónicas%20CEMBE%202004.pdf>

Cabanas, J., Brice, J. H., De maio, V. J., Myers, B., & Hinchey, P. R. (2011). Field-induced Therapeutic Hypothermia for Neuroprotection after Out-of Hospital cardiac Arrest: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of Emergency Medicine*, 40(4), 400–409. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.07.002

Carneiro, A. V. (2008). Como avaliar a investigação clínica. O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *GE - Jornal Português de Gastrenterologia*, 15, 30-36.

- Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J., Desruelles, D., ...Barbut D. (2010). Intra-arrest transnasal evaporative cooling a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*, 122 (7), 729-736. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691
- Corsi, S. (2012). "Does Pre-hospital Therapeutic Hypothermia Improve the Functional and Survival Status of Patients Post Cardiac Arrest?". *PCOM Physician Assistant Studies Student Scholarship*. Acedido em http://digitalcommons.pcom.edu/pa_systematic_reviews/68.
- Deckard, M., & Ebright, P. (2011). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: What, why, who, and how - Cooling patients can improve their. *American Nurse Today*, 6(7), 23-28.
- Erb, J., Hravnak, M., & Rittenberger, J. (julho de 2012). Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest . *American Journal of Nursing*, 112(7), 38-44.
doi: 10.1097/01.NAJ.0000415959.85050.1^a
- Feitosa-Filho, G. S., Sena, J. P., Guimarães, H. P., & Lopes, R. D. (2009). Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspetos práticos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 21(1), 65-71.
- Fortin, M.F. (2009). *Fundamentos e etapas do processo de investigação*. Loures: Lusodidacta
- Gracia, S. F., Ciércoles, J. L., & Roberto, A. R. (2009). Hipotermia inducida tras resucitación en el medio extrahospitalario ¿es posible? *Medicina de Urgencias*, 4(8). Acedido em <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1503/1/Hipotermia-inducida-tras-resucitacion-en-el-medio-extrahospitalario-es-posible.html>
- Hammer, L., Vitrat, F., Savary, D., Debaty, G. S., Durand, M., Dessertaine, G., ...Timsit, J. (2009). Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-

- Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J., Desruelles, D., ...Barbut D. (2010). Intra-arrest transnasal evaporative cooling a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*, 122 (7), 729-736. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691
- Corsi, S. (2012). "Does Pre-hospital Therapeutic Hypothermia Improve the Functional and Survival Status of Patients Post Cardiac Arrest?". *PCOM Physician Assistant Studies Student Scholarship*. Acedido em http://digitalcommons.pcom.edu/pa_systematic_reviews/68.
- Deckard, M., & Ebright, P. (2011). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: What, why, who, and how - Cooling patients can improve their. *American Nurse Today*, 6(7), 23-28.
- Erb, J., Hravnak, M., & Rittenberger, J. (julho de 2012). Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest . *American Journal of Nursing*, 112(7), 38-44.
doi: 10.1097/01.NAJ.0000415959.85050.1^a
- Feitosa-Filho, G. S., Sena, J. P., Guimarães, H. P., & Lopes, R. D. (2009). Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspetos práticos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 21(1), 65-71.
- Fortin, M.F. (2009). *Fundamentos e etapas do processo de investigação*. Loures: Lusodidacta
- Gracia, S. F., Ciércoles, J. L., & Roberto, A. R. (2009). Hipotermia inducida tras resucitación en el medio extrahospitalario ¿es posible? *Medicina de Urgencias*, 4(8). Acedido em <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1503/1/Hipotermia-inducida-tras-resucitacion-en-el-medio-extrahospitalario-es-posible.html>
- Hammer, L., Vitrat, F., Savary, D., Debaty, G. S., Durand, M., Dessertaine, G., ...Timsit, J. (2009). Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-

hospital cardiac arrest. *American Journal of Emergency Medicine*, 27(5), 570-573.
doi: 10.1016/j.ajem.2008.04.028.

Harden, J. (2012). Aproximación a la Hipotermia terapéutica. *Nursing*, 30(1), 18-23.

Higgins JPT, Green S (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Acedido a www.cochrane-handbook.org

Holzer, M., Cerchiari, E., Martens, P., Roine, R., Sterz, F., Eisenburger, P., ...Schörkhuber, W. (2002). Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *The New England Journal of Medicine*, 346, 549-556.
doi: 10.1056/NEJMoa012689

Howes, D., Green, R., Gray, S., Stenstrom, R., & Easton, D. (2006). Evidence for the use of hypothermia after cardiac arrest. *Canadian Journal Emergency Medicine*, 8(2), 109-115.

Ibrahim, A., Wu, V., & Zafari, A. (2013). Neurologically intact survival after prolonged cardiopulmonary resuscitation for pulseless ventricular tachycardia. *The American Journal of Medicine*, 126(3), 7-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.11.008>

Kämäräinen, A., Virkkunen, I., Tenhunen, J., Yli-Hankala, A., & Silfvast, T. (2008). Induction of therapeutic hypothermia during prehospital CPR using ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation*, 79(2), 205-211. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.07.003.

Kämäräinen, A., Virkkunen, I., Tenhunen, J., Yli-Hankala, A., & Silfvast, T. (2008). Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: a pilot study. *Resuscitation*, 76, 360-363.

Kämäräinen, A., Hoppu, S., Silfvast, T., & Virkkunen, I. (2009). Prehospital therapeutic hypothermia after cardiac arrest - from current concepts to a future standard. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 17(53).
doi:10.1186/1757-7241-17-53

- Kämäräinen, A., Virkkunen, I., Tenhunen, J., Yli-Hankala, A., & Silfvast, T. (2009). Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *53*(7), 900-907. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02015.x.
- Kim, F., Olsufka, M., Longstreth, W., Maynard, C., Carlbom, D., Deem, S., ...Cobb, L. A. (2007). Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4°C normal saline. *Circulation*, *115*, 3064-3070. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655480
- Nikolaou, N., Christou, A., Papadakis, E., Marinakos, A., & Patsilina, S. (2012). Mild Therapeutic Hypothermia in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors. *Hellenic Journal of Cardiology*, *53*, 380-389.
- Paradinas, L. (2012). Conocimiento enfermero sobre hipotermia inducida tras parada cardiorrespiratoria: revisión bibliográfica. *Enfermería Intensiva*, *23*(1), 17-31. doi: 10.1016/j.enfi.2011.12.003
- Peberdy, M., Callaway, C., Neumar, R., Geocadin, R., Zimmerman, J., Donnino, M., ...Kronick, S. (2010). Part 9: Post-Cardiac Arrest Care:2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, *122*(18 suppl 3), S768 –S786. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971002.
- Pereira, A.L. & Bachion, M.M. (2006). Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. *Revista Gaúcha Enfermagem*, *27*(4),491-498.
- Polderman, K. H. (2009). Mechanisms of action, physiological effects, and complications of Hypothermia. *Critical Care Medicine*, *37*(7), S186-S202. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241

- Ramos, R., Ascensão, C., & Oliveira, M. S. (2013). Presumed cardiac out of hospital cardiac arrest in Portugal: Five year report. *Resuscitation*, 84(Supplement 1), S9.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.08.036>
- Ravetti, C. G., Silva, T. O., Moura, A. D., & Carvalho, F. B. (2009). Estudo de pacientes reanimados pós-parada cardiorrespiratória intra e extra-hospitalar submetidos à hipotermia terapêutica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 21(4), 369-375.
doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2009000400006>
- Roque, A., Bugalho, A., & Carneiro, A. V. (2007). *Manual de Elaboração, Disseminação e Implementação de Normas de Orientação Clínica*. Lisboa: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência - Faculdade de Medicina de Lisboa. Acedido em <http://www.cembe.org/avc/pt/docs/Manual%20de%20NOCs%20CEMBE%202007.pdf>
- Sadaka, F. (2013). *Therapeutic Hypothermia in Brain Injury*. Rijeka: InTech.
- Skulec, R., Truhlár, A., Seblová, J., Dostál, P., & Cerný, V. (2010). Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline. *Critical Care*, 14(6):R231. doi: 10.1186/cc9386.
- Søreide, E. (2009). Prehospital cooling in cardiac arrest - the next frontier? *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 17(54).
doi:10.1186/1757-7241-17-54
- Sousa N. M. (2013). *Prevenção da pneumonia por aspiração: revisão sistemática* (Dissertação de mestrado, Universidade do porto). Acedido em <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/70898/2/1775.pdf>
- Sousa, S., & Vilan, A. (2011). Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquémica. *Nascer e Crescer*, 20(4), 248-254.
- Storm, C., Schefold, J. C., Kerner, T., Schmidbauer, W., Gloza, J., Krueger, A., ...Hasper, D. (2008). Prehospital cooling with hypothermia caps (PreCoCa): a feasibility study. *Clinical Research in Cardiology*, 97(10), 768-772. doi: 10.1007/s00392-008-0678-1.

- Suffoletto, B., Salcido, D., & Menegazzi, J. (2008). Use of prehospital-induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a survey of the National Association of Emergency Medical Services Physicians. *Prehospital Emergency Care*, 12(1), 52-56.
doi: 10.1080/10903120701707880.
- Uray T, Malzer R. (2008). Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation*, 77(3), 331-338.
doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.01.005
- Uray, T., Malzer, R., Auer, A., Zajicek, A., Sterz, F., Arrich, J., ...Behringer, W. (2007). Out-of-hospital surface cooling with a cooling-blanket to induce mild hypothermia in humans after cardiac arrest: a feasibility trial. *Critical Care*, 11(Supl 2), 327.
doi:10.1016/j.resuscitation.2008.01.005
- Vaz, D., Fernandes, S. M., Santos, L., Santos, J., Fernandes, J. J., Bugalho, A., ... Carneiro, A. V. (2010). *Norma de Orientação Clínica Para insulinoaterapia na Diabetes Mellitus Tipo2*. Lisboa: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Acedido em <http://www.cembe.org/avc/pt/docs/NOC%20Insulinoaterapia%20na%20DM%202%20CEMBE%20da%20FMUL%202010.pdf>
- Walters, J.H., Morley, P.T., Nolan, J.P. (2011). The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review. *Resuscitation*, 82(5), 508-516. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.01.021

ANEXOS

ANEXO I – Grelha de avaliação crítica dos estudos

ARTIGO: Bernard, S., Smith, K., Cameron, P., Masci, K., Taylor, D., Cooper, D., ...Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators (2010). Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation*, 122(7), 737-742. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2			
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2			
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2			
4. Os doentes foram aleatorizados?	2			
5. A aleatorização foi ocultada?	2			
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2			
7. O método de aleatorização foi explicado?	2			
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2			
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2			
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2			
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2			
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?			0	
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2			
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2			
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2			
17. Esse efeito tem importância clínica?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2			
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2			
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			

Total = 95%

ARTIGO: Bernard, S., Smith, K. C., Masci, K., Taylor, D., Cooper, D., Kelly, A., ...Rapid Infusion of Cold Hartmanns (2012). Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Critical Care Medicine*, 40(3), 747-753. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182377038

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2			
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2			
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2			
4. Os doentes foram aleatorizados?	2			
5. A aleatorização foi ocultada?	2			
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2			
7. O método de aleatorização foi explicado?	2			
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2			
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2			
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2			
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2			
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?			0	
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2			
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2			
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2			
17. Esse efeito tem importância clínica?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2			
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2			
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			

Total = 95%

ARTIGO: Kim, F., Olsufka, M., Longstreth, W., Maynard, C., Carlbom, D., Deem, S., ...Cobb, L. A. (2007). Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4°C normal saline. *Circulation*, 115, 3064-3070. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655480

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2			
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2			
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2			
4. Os doentes foram aleatorizados?	2			
5. A aleatorização foi ocultada?	2			
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2			
7. O método de aleatorização foi explicado?	2			
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?			0	
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2			
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2			
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2			
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?			0	
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?		1		
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2			
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2			
17. Esse efeito tem importância clínica?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2			
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2			
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			

Total = 87,5%

ARTIGO: Kämäräinen, A., Virkkunen, I., Tenhunen, J., Yli-Hankala, A., & Silfvast, T. (2009). Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(7), 900-907. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02015.x.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2			
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2			
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2			
4. Os doentes foram aleatorizados?	2			
5. A aleatorização foi ocultada?	2			
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2			
7. O método de aleatorização foi explicado?	2			
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?			0	
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2			
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2			
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2			
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?			0	
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2			
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2			
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2			
17. Esse efeito tem importância clínica?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2			
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2			
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			

Total = 90%

ARTIGO: Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J., Desruelles, D., ...Barbut D. (2010). Intra-arrest transnasal evaporative cooling a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*, 122 (7), 729-736. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2			
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2			
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2			
4. Os doentes foram aleatorizados?	2			
5. A aleatorização foi ocultada?	2			
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2			
7. O método de aleatorização foi explicado?	2			
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?			0	
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2			
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2			
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2			
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?			0	
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2			
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2			
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2			
17. Esse efeito tem importância clínica?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2			
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2			
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			

Total = 90%