



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 essência do conhecimento consiste em aplicá-lo,
uma vez possuído”.

Confúcio (s.d.)

Agradecimentos

Um trabalho desta natureza, embora seja, na sua essência, um processo solitário a que qualquer investigador está destinado, reúne contributos de várias pessoas, a quem cabe agradecer.

À Professora Doutora Madalena Cunha, agradeço a disponibilidade, a sabedoria e os ensinamentos constantes em todo o processo de orientação científica e metodológica. Foi um privilégio ter sido seu orientando.

Ao co-investigador Carlos Aguiar.

Ao colega Eduardo Santos, pela ajuda imprescindível e pela partilha dos seus conhecimentos acerca da metodologia da Revisão Sistemática.

À minha família, em especial à Catarina pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos por todo o incentivo e amizade.

A todos a quem me referi e a quem não me referi estou grato, não só por corresponderem às minhas expectativas, mas principalmente por me permitirem acreditar que o mundo pode ser melhor quando existe união, compreensão e trabalho de equipa.

O meu sincero agradecimento a todos!

Resumo

Enquadramento – A hipotermia terapêutica consiste na redução controlada da temperatura central dos doentes com objetivos terapêuticos pré-definidos, assumindo-se actualmente como uma mais-valia no tratamento clínico de vítimas com TCE.

Objetivos – Avaliar a eficácia da HT intra-hospitalar na redução da morbilidade e mortalidade do adulto vítima de TCE.

Métodos – Foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia da HT intra-hospitalar na redução da morbilidade e mortalidade do adulto vítima de TCE. Efetuou-se uma pesquisa na PUBMED, The Cochrane Library, Scielo e Google Académico de estudos publicados entre 1 de janeiro de 2012 a 31 de agosto de 2014. Partindo dos critérios de inclusão previamente definidos, os estudos selecionados foram posteriormente avaliados. Dois revisores avaliaram a qualidade dos estudos a incluir, utilizando a grelha para a avaliação crítica de um estudo de Ascensão et al. (2008).

Resultados – Quatro artigos preencheram os critérios de inclusão, tendo-se constituído como *corpus* amostral. Como metasíntese e seleção da análise dos artigos, inferiu-se que os potenciais benefícios neuroprotetores da hipotermia terapêutica, sem efeitos colaterais negativos, deve ser implementada como parte do quotidiano de tratamento e controlo das vítimas de TCE e não como terapia de resgate. Contudo, a validação das implicações práticas da HT carece de mais estudos, cuja indução seja fator neuroprotetor, independentemente do valor da PIC, individualizando a duração da indução da hipotermia.

Conclusão – Os benefícios da HT em adultos vítimas de TCE são ainda alvo de debate, requerendo a realização de mais metanálises e ensaios clínicos, visando a atualização das suas recomendações.

Palavras-chave – Hipotermia terapêutica; traumatismo crânio-encefálico; eficácia.

Abstract

Framework – Therapeutic hypothermia is the controlled reduction of the core temperature of patients with pre-defined therapeutic purposes, assuming these days as an asset in the clinical treatment of victims with TBI.

Objectives – Evaluate the effectiveness of in-hospital TH in reducing morbidity and mortality of adult victims of TBI.

Methods – A systematic review of the literature on the effectiveness of in-hospital TH in reducing morbidity and mortality of adult victims of TBI was performed. We conducted a search in PubMed, The Cochrane Library, Scielo and Google academic studies published between January 1, 2012 to August 31 2014. Starting from the previously defined inclusion criteria, the selected studies were then evaluated. Two reviewers assessed the quality of studies to be included, using the grid for the critical evaluation of a study of Ascensão et al. (2008).

Results – Four articles met the inclusion criteria, having been established as a corpus sample. As metasynthesis selection and analysis of the articles, it was inferred that potential neuroprotective benefits of TH without negative side effects, must be implemented as part of the daily treatment and control of TBI victims and not as a rescue therapy. However, the validation of the practical implications of hypothermia requires further studies, in which induction is neuroprotective factor, irrespective of the value of ICP, separating the duration of the induction of hypothermia.

Conclusion – The benefits of TH in adults TBI victims are still under discussion, requiring the completion of more meta-analyzes and clinical trials, aimed at updating its recommendations.

Keywords – Therapeutic Hypothermia; Brain injury; Effectiveness.

Índice

Índice de Figuras

Índice de Quadros

Índice de Abreviaturas e Siglas

Introdução.....	19
1. Metodologia	33
1.1. Métodos.....	34
1.2. Critérios de inclusão e exclusão	34
1.3. Estratégia de pesquisa escolhida/ bases de dados escolhidas	36
1.4. Seleção dos estudos	37
2. Análise crítica dos estudos	41
3. Resultados	45
4. Discussão dos resultados	53
5. Conclusão.....	57
Referências Bibliográficas.....	59
Anexos	65
Anexo I – Resultados da aplicação do Teste de Relevância II.....	67
Anexo II – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Crossley, S., et al. 2014.....	68
Anexo III – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Lu, J., et al. 2012.....	69
Anexo IV – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Sadaka, F., et al. 2013.....	70
Anexo V – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Urbano, L.A., et al. 2012.....	71

Índice de Figuras

Figura 1 – Processo de selecção dos estudos.....	40
--	----

Índice de Quadros

Quadro 1- Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos	35
Quadro 2 - Teste de Relevância I	38
Quadro 3 – Teste relevância II	39
Quadro 4 – Regras para avaliação crítica de uma revisão sistematizada	42
Quadro 5 – Níveis de evidência e graus de recomendação terapêutica.	42
Quadro 6 – Níveis de evidência e graus de recomendação sobre prognóstico.....	43
Quadro 7 – Resumo da análise do estudo de Crossley et al. (2014)	45
Quadro 8 – Resumo da análise do estudo Lu et al. (2012)	47
Quadro 9 – Resumo da análise do estudo Sadaka et al. (2013)	48
Quadro 10 – Resumo da análise do estudo Urbano et al. (2012)	50

Índice de Abreviaturas e Siglas

AANS - American Association of Neurological Surgeons

ADN – Ácido Desoxirribonucléico

ATP – Adenosine Triphosphate

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BHE – Barreira Hemato-Encefálica

BTF - Brain Trauma Foundation

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

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

HIC – Hipertensão Intra-Craniana

HT – Hipotermia Terapêutica

ICP - Intracranial Pressure

MeSH - Medical Subject Headings

PIC – Pressão Intra-Craniana

RCT – Randomised Controlled Trials

RS – Revisão(ões) Sistemática(s)

TBI – Traumatic Brain Injuri

TC-CE – Tomografia Compoturizada – Crânio-Encefálica

TCE – Traumatismo(s) Crânio-Encefálico(s)

TH – Therapeutic Hypothermia

Introdução

Atualmente, na nossa sociedade, o Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE) revela-se uma problemática de extrema importância, uma vez que as suas implicações ultrapassam os limites da medicina, devido, entre outras, às suas consequências socioeconómicas (Maia, Paula, Cota et al., 2013).

O TCE pode ser definido como uma lesão cerebral resultante de um traumatismo e pode culminar em morte ou no comprometimento físico, cognitivo, funcional e psicossocial. Afeta maioritariamente a população mais jovem.

Os acidentes de automóvel, as quedas, os atos de violência que resultem em traumas e a prática de determinados desportos são algumas das principais causas do TCE. Apesar das medidas preventivas terem reduzido a taxa de mortalidade desta doença, nenhuma terapia foi clinicamente comprovada para diminuir a mortalidade e melhorar o resultado neurológico, quando ocorre a lesão (McIntyre, Fergusson, He'bert, Moher & Hutchison, 2013).

O dano causado por um TCE pode ser decomposto em duas fases com mecanismos fisiopatológicos diferentes: lesão primária e lesão secundária. A lesão primária consiste no resultado direto das forças mecânicas que atuam aquando do impacto inicial, transmitidas ao crânio e ao seu conteúdo (Reilly & Bullock, 2009), podendo resultar lesões difusas, decorrentes de forças de desaceleração e de rotação, e lesões focais, consequentes de forças de contato direto (Winn, Bullock, Hovda et al., 2011).

O tipo de lesão primária que pode decorrer de um TCE, depende do mecanismo e da extensão da força física aplicada, da sua duração e do local de aplicação. A lesão secundária ocorre nas primeiras horas, depois do impacto primário, caracterizando-se por alterações intra e extracelulares, determinantes do edema cerebral pós-traumático, o que promove o agravamento da pressão intracraniana (PIC) (Winn et al., 2011).

Logo após a lesão primária, tem início a denominada cascata neurocitotóxica, que se caracteriza por modificações intracelulares e extracelulares. As intracelulares incluem o influxo de cálcio, a disfunção mitocondrial, a produção de radicais livres de oxigénio e a apoptose. Por seu lado, as extracelulares, compreendem as alterações da membrana vascular e a acidose extracelular, resultando na falência da autorregulação cerebral e

desenvolvimento do edema cerebral pós-traumático, o que resulta na hipertensão intracraniana (HIC) (Rovegno, Soto, Sáez & Von Bernhard, 2012).

A lesão secundária caracteriza-se por uma sucessão de ocorrências moleculares, focadas em fenómenos isquémicos micro ou macro-celulares, podendo existir até ao décimo dia após TCE. Os episódios de HIC pós-traumática, precoce ou tardia, associam-se a uma pior evolução (Stocchetti, Maas, Chierogato & van der Plas, 2007).

A lesão primária, ou seja, aquela que ocorre no momento do impacto, é irreversível, contudo, a lesão neurológica poderá não ocorrer toda de uma só vez no momento da lesão primária, mas sim desenvolver-se ao longo do tempo. A lesão secundária que pode ser potencialmente evitável através da intervenção clínica, corresponde essencialmente à isquémia cerebral. Esta tem uma etiologia multifactorial (Kochanek, Drabek & Tisherman, 2009) sendo que o edema cerebral é responsável pela HIC e lesão decorrente, o que se traduz na diminuição no fluxo sanguíneo cerebral, isquémia e herniação, aumentando consideravelmente a extensão da lesão (Polderman, 2009). A HIC é motivo de mortalidade e confina num mau prognóstico (Marmarou, 2007).

No que concerne ao edema cerebral, este pode ser classificado em edema citotóxico (ou celular) e edema vasogénico. O edema celular refere-se ao ingurgitamento das células causado pela libertação de mediadores inflamatórios e devido à ativação de vias apoptóticas, comprometendo a permeabilidade da membrana das células do sistema nervoso central, o que leva à acumulação de líquido no espaço intracelular. O edema vasogénico resulta do influxo de líquido e principalmente de proteínas, para o sistema nervoso central através de uma barreira hemato-encefálica (BHE) permeável. Neste caso, ocorre a acumulação de líquido no meio extracelular, no espaço extravascular (Marmarou, 2007).

Assim, as duas formas de edema cerebral coexistem na lesão traumática. Segundo os artigos mais antigos o edema vasogénico é o principal responsável pela ocorrência de edema cerebral no contexto de TCE (Puri, 2003). Porém, segundo uma evidência mais recente é o edema celular que predomina (Marmarou, 2007). Deste modo, assume-se como prioritária a prevenção da lesão secundária, com melhoria do *outcome*, demonstrado pela diminuição da mortalidade no TCE grave de 50% para 25%, nos últimos anos (Lu, 2012).

Apesar de os TCE graves apenas corresponderem a 4% do total, estes estão associados a taxas muito significativas de mortalidade e de morbilidade, inclusive, 60% dos doentes internados por um TCE grave, acabam por falecer. Ressalva-se que 50% dos doentes com um TCE grave desenvolvem frequentemente HIC (Tagliaferri, Compagnone, Korsic, Servadei & Kraus, 2006). Neste âmbito, as *guidelines* da *Brain Trauma Foundation*

(2007) recomendam a monitorização da PIC em todos os doentes com um TCE grave que apresentem uma tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) alterada (classe II) e/ou TC-CE normal, tendo presente duas das seguintes variáveis: i) idade superior a 40 anos, ii) resposta motora em flexão ou extensão, iii) pressão arterial sistólica < 90mmHg (classe III) (Bratton, Chestnut, Ghajar et al., 2007).

A epidemiologia do TCE é um dado difícil de obter, uma vez que muitas pessoas que sofreram TCE ligeiro não procuram cuidados de saúde, bem como está implícita a não identificação de TCE ligeiro em situações de politraumatismo. A falta de registos nos casos de morte resultante de lesões múltiplas graves e as dificuldades na utilização dos critérios de classificação de TCE são outros fatores explicativos da inexistência de dados (Oliveira, Lavrador, Santos & Antunes, 2012).

O considerável aumento de casos de mortalidade devido ao TCE, nas últimas décadas, principalmente nos países em vias de desenvolvimento, desperta para as consequências desta problemática, que Miller, em 1986, denominou de *epidemia silenciosa* (Hyder, Wunderlich, Puvananchandra, Gururaj & Kobunsigyi 2007).

Apesar de existirem muitas dificuldades de registo, em Portugal anualmente, são admitidas nos hospitais milhares das pessoas com TCE. Todavia, não se conhecem estudos divulgados sobre os dados epidemiológicos (Oliveira et al., 2012).

Embora se tenha registado uma diminuição na última década no número e na gravidade dos TCE nos países desenvolvidos, o que se deve, particularmente, ao aumento da condições segurança rodoviária e ocupacional, os TCE continuam a ser a principal causa de mortalidade e de morbilidade entre os adultos jovens. Importa, contudo, salientar que a sua prevalência em termos mundiais tem aumentado, acrescido esse que se deve essencialmente às circunstâncias dos países em desenvolvimento, prognosticando-se que, em 2020, o TCE seja uma das principais causas de morte (Oliveira et al., 2012).

Em Portugal, à semelhança de outros países, o TCE surge sobretudo «no jovem adulto com um rácio masculino-feminino de 3:1» (Oliveira et al., 2012, p. 179). De acordo com os mesmos autores, há um acréscimo da prevalência de TCE nas faixas etárias superiores aos 65 anos, resultante do aumento da esperança média de vida, do risco de quedas e o uso de antiagregantes e anticoagulantes (que estão diretamente relacionados com o agravamento do risco de hemorragia consequente do TCE) (Oliveira et al., 2012).

Ainda no contexto português, a taxa de mortalidade tem variado entre os 15 e os 24.6/100000. Em 1997, era de 17/100000 com valores mais altos na faixa etária dos 20-29 anos e em idades superiores a 80 anos (Oliveira et al., 2012). Embora a sua incidência seja muito elevada, tem-se registado uma diminuição da mortalidade relacionada com o TCE nos

países desenvolvidos, sendo esta uma implicação direta da melhoria da prevenção, dos sistemas de emergência médica e da implementação de *guidelines* para a avaliação e para o tratamento do TCE (Oliveira et al., 2012).

Sendo a hipotermia um conceito-chave do presente trabalho, começa-se por referir que os seus fins terapêuticos são conhecidos desde o século XVIII, constando-se numerosos relatos, sendo ciclicamente redescoberta e abandonada (Siqueira, Taha & Fagundes, 2010).

Em 1814, Baron Larrey, o cirurgião-chefe dos exércitos de Napoleão e também apelidado de pai da medicina militar moderna, constatou que os soldados feridos de patente mais alta, que eram colocados mais perto das fogueiras, morriam mais rapidamente que os soldados das patentes mais baixas que eram colocados em locais mais frios e afastados e que permaneciam hipotérmicos (Araújo, 2011).

Na década de 30/40 do século XX, começaram a surgir relatos de casos de ressuscitação bem-sucedida de vítimas de afogamento que estavam hipotérmicas e que tinham estado expostas a longos períodos de asfixia. Estes relatos deram início às primeiras investigações dos efeitos terapêuticos da hipotermia. O primeiro caso clínico, onde constavam as descrições das aplicações clínicas da hipotermia, foi publicado em 1945 (Araújo, 2011).

Atualmente, a utilização da hipotermia terapêutica tem alcançado uma maior ênfase por parte dos profissionais de saúde. Contudo, apesar dos efeitos benéficos documentados, tal técnica ainda não é amplamente utilizada. Como tal, dá-se como exemplo um estudo realizado, em 2008, por Abella, Rhee e Huang, com 600 médicos, cuja maioria lidava frequentemente com doentes críticos, dos quais 87% responderam que nunca tinham utilizado a hipotermia terapêutica, principalmente por terem pouco conhecimento sobre o método e porque consideraram que as informações disponíveis eram insuficientes.

Quanto ao mecanismo de ação e efeito fisiológico a hipotermia pode assumir diferentes efeitos e complicações de acordo com o grau de arrefecimento atingido, nomeadamente: hipotermia leve 32 a 35°C, moderada 28 a 32°C e grave < 28°C (Mechem & Danzl, 2012). Vários autores têm questionado esta classificação., sendo que alguns consideram a hipotermia profunda para temperaturas abaixo de 26°C, enquanto outros, inferiores a 32°C. Dois fenómenos importantes justificam a preferência pela última classificação: a 32°C os tremores param e abaixo de 28°C aumenta significativamente o risco de fibrilhação ventricular. Porém, para outros a temperatura ideal para se obter o efeito terapêutico desejado seria entre 32°C e 34°C (Souza, 2013).

Ao longo de um grande período de tempo considerou-se que os efeitos benéficos da hipotermia se restringiam à redução da taxa metabólica cerebral, resultando na redução do consumo de O₂ e de glicose pelas células. O metabolismo cerebral diminui 6 a 10% por cada 1°C de diminuição da temperatura corporal, contudo, este assume-se com um dos efeitos positivos da hipotermia terapêutica. As alterações metabólicas que ocorrem podem resultar em acidose metabólica e levar a um estado de hiperglicemia que deve ser corrigido (Pinto, 2012).

Com base em experiências levadas a cabo com animais e com seres humanos, ficou demonstrado que hipotermia induzida tem um potencial efeito neuroprotetor embora se desconheça o mecanismo que a leva a estes resultados. A menor rapidez dos processos enzimáticos destrutivos, proteção da fluidez da membrana lipídica e redução das exigências de oxigénio poderão ser os responsáveis por esse efeito. Reduz ainda a peroxidação lipídica, o edema cerebral, a acidose intracelular, o stresse oxidativo e a apoptose dos neurónios (Kim & Carlbom, 2009).

A hipotermia terapêutica tem sido investigada como uma possível estratégia neuroprotetora para a prevenção ou para a redução da lesão cerebral. O mecanismo exato pelo qual ela reduz os efeitos deletérios da lesão do cérebro é uma questão ainda em debate. Possíveis mecanismos incluem as reduções da taxa metabólica cerebral, do aumento da PIC e da formação de edema cerebral. Inibe a resposta inflamatória e a libertação de glutamato, óxido nítrico e radicais livres associados ao TCE. (McIntyre et al., 2013).

A hipotermia terapêutica define-se como uma redução controlada da temperatura central dos doentes tendo em conta objectivos terapêuticos pré-definidos. Tem vindo a ser utilizada desde há vários anos em cirurgias cardíacas e, mais recentemente, em cirurgias neurológicas. Na última década, esta temática voltou a suscitar grande interesse, resultando, deste modo, num maior impulso e, concomitantemente, transformou-se numa terapêutica bem estabelecida no tratamento pós paragem cardiorrespiratória em adultos (Feitosa-Filho, Penna, Guimarães & Lopes, 2009).

A hipotermia terapêutica é já largamente utilizada em cirurgias cardíacas para a neuroproteção do doente e está a ser investigada a sua aplicação terapêutica no TCE e no acidente vascular cerebral isquémico. Foi introduzida pela primeira vez para o tratamento de TCE por Fay em 1945. Os primeiros resultados dos experimentais em modelos de lesão cerebral sugeriram que a hipotermia poderia melhorar o prognóstico clínico. No entanto, a hipotermia profunda e prolongada também foi associada ao desenvolvimento de complicações tais como arritmias, coagulopatias e infeções pulmonares. Estes efeitos colaterais poderão

ter levado ao desuso da mesma no tratamento do TCE. Todavia, o interesse por esta terapia ressurgiu na década de 1980, porque os investigadores verificaram que a hipotermia moderada (30-33°C) em modelos experimentais de TCE reduziu a perda neuronal e melhorou os *outcomes* comportamentais. Além disso, de acordo com os mesmos autores, uma série de pequenos ensaios clínicos randomizados têm demonstrado o potencial benefício da hipotermia terapêutica. (McIntyre et al., 2013).

O uso da hipotermia terapêutica como neuroprotetor nos doentes neurocríticos apresenta uma enorme controvérsia. Vários estudos demonstram que a hipotermia favorece a neuroproteção pois interfere na cascata bioquímica que ocorre após uma lesão cerebral traumática, isquêmica, hemorrágica ou anóxica. Diversos estudos multicêntricos têm confirmado o benefício que esta terapia apresenta em doentes com anóxia cerebral após uma paragem cardiorrespiratória. Apesar dos êxitos observados a nível experimental, o benefício obtido quando aplicada em doentes neurocríticos não tem sido consensual. (Miñambres, Holanda, Artigas & Borregán, 2008).

Nos anos 90, diversos investigadores obtiveram resultados positivos em ensaios clínicos aleatórios de fase II e III (Clifton et al., 1993; Marion et al., 1997, *cit. in* Miñambres et al., 2008). Estes estudos corroboraram os estudos experimentais que demonstravam os efeitos neuroprotetores da hipotermia em modelos de isquemia cerebral (Miñambres et al., 2008).

Depois do recomeço da circulação, a reperfusão e a reoxigenação poderão resultar em lesões neurológicas, com a duração de horas a dias. A hipotermia pode atuar quando existem alterações fisiológicas a nível cerebral, reduzindo ou prevenindo o desenvolvimento de lesões (Polderman & Herold, 2009).

As células ficam necróticas, podendo depois recuperar completamente ou seguir um caminho apoptótico. Neste caso, os benefícios da hipotermia terapêutica verificam-se porque interrompe os primeiros estádios da apoptose, ativando a neuroproteção. Quando ocorre a redução do suprimento de O₂ e a conseqüente diminuição dos níveis de ATP e de fosfocreatina, opera-se uma alteração para o metabolismo anaeróbio. Estas transformações são responsáveis pela ativação do influxo de Ca₂₊ para o espaço intracelular, dando origem a um desequilíbrio na normal homeostase deste ião. O aumento de Ca₂₊ origina a disfunção mitocondrial, a despolarização da membrana celular dos neurónios, libertando elevadas quantidades de neurotransmissores excitatórios como o Glutamato (Pinto, 2012). Nos casos em que há uma longa exposição a este neurotransmissor, verifica-se um estado persistente de hiperexcitabilidade dos neurónios, resultando na restrição da lesão e da morte celular (Liou, Clark & Henshall, 2003).

O aumento de edema cerebral resulta, sobretudo, da disrupção da barreira hematoencefálica. Neste caso, a ação da hipotermia terapêutica consiste na diminuição da disrupção e da porosidade vascular, resultante da isquemia e da reperfusão. Ocorre ainda a redução da inflamação, bem como da produção de radicais livres, o que se traduz na homeostase dos iões, contribuindo para a prevenção do desenvolvimento de edema (Guluma, Liu, Hemmen et al., 2010).

Neste sentido, a indução da hipotermia leve, ou seja, a indução de arrefecimento terapêutico a uma temperatura corporal de 32-35 °C, tem sido muito utilizada como uma terapia não-farmacológica para controlar a PIC após o TCE e pode ser uma opção terapêutica válida para controlar a HIC refratária, desde que haja um controlo adequado dos potenciais efeitos adversos que podem ocorrer quer durante a fase de indução da hipotermia, quer na fase de reaquecimento (Urbano & Oddo, 2012).

Enquanto a indução de hipotermia leve pode ter um lugar na gestão da PIC elevada, o seu papel como um neuroprotetor precoce é mais controverso (Urbano & Oddo, 2012). Diversos estudos em animais têm demonstrado o seu benefício, no entanto, tem sido difícil transcrever estes resultados positivos para os estudos clínicos em humanos. O benefício da hipotermia leve como estratégia neuroprotetora após o TCE não foi ainda claramente demonstrado.

Em 2001, foi publicado o maior ensaio clínico realizado, por Clifton et al. (2001). Este ensaio clínico, multicêntrico e aleatório, foi levado a cabo entre 1994 e 1998, incluindo 392 doentes com TCE grave. Seguiu-se um método aleatório de tratamento *standard* e tratamento *standard* com hipotermia a 33 °C, iniciada nas primeiras 6 horas após o TCE e a mesma temperatura foi mantida durante 48 horas. Não se verificaram diferenças entre ambos os grupos, nem na mortalidade, nem na situação funcional ao fim de seis meses. Os autores deste projeto identificaram um possível fator de confusão que se prendia com o fato dos doentes que se apresentavam com hipotermia aquando da sua entrada na Unidade de Cuidados Intensivos. Nesse subgrupo de doentes observou-se um melhor prognóstico nos que foram selecionados aleatoriamente no grupo hipotérmico, em comparação com os doentes assinalados no grupo normotérmico.

Posteriormente foram publicadas metanálises que mostraram resultados contraditórios entre elas. Assim, concluiu-se que não existia benefício, nem na mortalidade, nem na situação funcional, ao aplicar-se a hipotermia em doentes com um TCE grave (Harris et al., 2002; Henderson et al., 2003; IN Miñambres et al., 2008). Pelo contrário, outra metanálise revelou o benefício da HT na redução da mortalidade, a redução do metabolismo neuronal, o efeito sobre o fluxo sanguíneo cerebral, o bloqueio de mecanismos

excitotóxicos, antagonismo do cálcio, preservação da síntese proteica, diminuição do edema neurogênico, modulação da resposta inflamatória, modulação da apoptose neuronal e sequelas neurológicas (McIntyre et al., 2013). Esta inexplicável contradição baseou-se, fundamentalmente, nos critérios de exigência para incluir os ensaios analisados. Mesmo assim, confirmam a enorme controvérsia que existia entre os investigadores (Miñambres et al., 2008).

Em 2004, Adelson, Gakardy e Signori depois de analisarem catorze ensaios clínicos que incluíram 1.094 doentes com TCE grave, concluíram que não existia evidência de que a hipotermia pudesse diminuir a mortalidade ou as incapacidades após um TCE grave, e que o tratamento com hipotermia desenvolvia o risco de pneumonia nestes doentes. A *Brain Trauma Foundation* (2007), na sua última revisão e com um nível de evidência III considerou que a hipotermia profilática não diminuía a mortalidade em doentes com TCE grave, ainda que pareça associar-se com uma maior taxa de doentes com boa recuperação funcional, definida como valores de 4-5 na Escala de Coma de Glasgow.

Outro dos pontos mais controversos é o tempo ideal de duração da HT em doentes com TCE grave. A maioria dos estudos realizados descreve que a hipotermia foi aplicada durante 24 a 48 horas (Miñambres et al., 2008). Alguns investigadores, como Jiang e Yang (2007), consideram que este período deve ser maior com a justificação de que a recuperação da hipertensão intracraniana é mais frequente nos doentes em que a hipotermia foi aplicada durante curtos períodos de tempo (48 horas ou menos). Pelo contrário, em três estudos, nomeadamente naqueles que referiam que a hipotermia foi superior às 48 horas (em intervalos de 3 a 14 dias) os doentes assinalados no grupo hipotérmico apresentaram uma redução significativa de morbilidade e mortalidade (McIntyre et al. 2013).

Num estudo multicêntrico recente, com 215 doentes com TCE grave e hipertensão intracraniana aleatoriamente distribuídos em dois grupos com HT de curta duração (média de 2 dias) e HT prolongada (média de 5 dias), inferiu-se que os doentes sujeitos a hipotermia prolongada apresentavam uma melhor situação funcional após 6 meses (Kawamura, Suzuki, Hadeishi et al., 2010). O maior inconveniente deste ensaio residiu na ausência de um grupo de controlo, dado que, segundo os autores, partiu-se logo da premissa do benefício da hipotermia em doentes com TCE grave.

É evidente que os resultados inicialmente prometedores da HT em doentes com TCE grave não têm sido confirmados de forma inequívoca, deste modo, não é possível recomendar-se com um bom nível de evidência o uso profilático da hipotermia terapêutica leve ou moderada em doentes que sofreram um TCE grave. É necessário um maior

conhecimento da fisiopatologia do TCE bem como a realização de novos estudos. É necessário reavaliar as razões pelas quais fracassou esta terapia e desenhar estudos multicêntricos e aleatórios que, de forma definitiva, confirmem ou descartem o uso potencial deste tratamento em doentes com um TCE grave (Miñambres et al., 2008).

Araújo (2011) realizou um estudo com o objetivo de rever a evidência científica que suporta a indicação da hipotermia terapêutica no doente com TCE. Deste modo, concluiu que os benefícios em modelos animais da hipotermia terapêutica no contexto do neurotrauma estão bem estudados. Por outro lado, apurou que as suas vantagens em seres humanos com TCE são difíceis de avaliar, atendendo ao facto de que o trauma é uma situação clínica difícil de padronizar. Por outro lado, o doente politraumatizado sofre múltiplas intervenções, resultando na complicada avaliação isolada de somente uma dessas medidas. Outras razões serão que a fisiopatologia da lesão secundária não é totalmente conhecida, bem como os mecanismos celulares de apoptose; as diferenças anatómicas e fisiológicas do sistema nervoso central dos animais de laboratório para os seres humanos complexificam a transação de resultados; o desconhecimento do efeito da hipotermia terapêutica na célula nervosa; os estudos realizados em doentes humanos com TCE são reduzidos e com poucos doentes (1500 doentes no total), são heterogêneos, dificultando as metanálises com diferentes metodologias de arrefecimento e estratégias de reaquecimento, abordagem das complicações, discriminação da temperatura basal do doente, períodos de *follow-up* e de protocolo; o *outcome* neurológico “favorável” definida pela BTF (valor de 4-5 na Escala de Coma de Glasgow) não traduz efetivamente um bom estado neurológico do doente pois temos que considerar que antes do TCE este teria um valor de 15 na Escala de Coma de Glasgow, nem nenhum estudo avalia o regresso à autonomia destes doentes; os efeitos laterais da hipotermia não são negligenciáveis; a hipotermia seletiva, embora promissora, apresenta problemas de ordem técnica graves e encontra-se ainda numa fase experimental. Araújo (2011), corroborando a sugestão de Miñambres et al. (2008), refere que esta condição só poderá ser alterada quando forem ultrapassadas as limitações apontadas aos ensaios clínicos e ao conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia do neurotrauma.

Em consonância, a *Brain Trauma Foundation* e a *American Association of Neurological Surgeons* definiram a hipotermia terapêutica como uma prioridade na investigação clínica. Assim, têm patrocinado vários estudos na população humana, nomeadamente metanálises e ensaios clínicos aleatórios, de modo a atualizar as recomendações relativas à hipotermia terapêutica no neurotrauma (Peterson Carson & Carney, 2008). Segundo as *guidelines* da *Brain Trauma Foundation* e da *American Association of Neurological Surgeons* de 2007, a hipotermia terapêutica não tem indicação

formal para ser utilizada na abordagem e tratamento do doente neurocrítico pois estas entidades classificam-na como evidência classe III, ou seja, evidência que deriva de estudos de moderada e baixa qualidade.

Como se tem vindo a expor, a hipotermia é uma estratégia de neuroproteção utilizada desde os anos 50 com mecanismos fisiológicos não compreendidos na sua totalidade, todavia, com efeitos benéficos na forma precoce e tardia a nível neurológico, como a diminuição da lesão mitocondrial e a inibição dos canais de cálcio, o que implica uma menor lesão ao nível do citoesqueleto. (Adelson, Ragheb, Muizelarr et al., 2005).

Clifton (2004) seguiu a indução de hipotermia leve no tratamento de doentes com TCE severo, com uma aplicação para a redução da PIC que não estava controlada com o uso de medidas convencionais, tendo-lhes sido induzida novamente a HT como medida de neuroproteção precoce para diminuir a cascata de inflamação. Concluiu que a HT é um complemento útil aos barbitúricos e ao manitol para controlar a PIC elevada.

Hayashi Takayasu, Inao e Oshida (2005) investigaram a eficácia e a segurança da hipotermia terapêutica em 20 doentes com TCE severo, tendo como critérios de inclusão Escala de Coma de Glasgow igual ou menor que 7, idade igual ou inferior a 60 anos e com pressão arterial sistólica acima de 100 mmHg. Incluíram também um grupo controlo, constituído por 21 doentes com TCE grave, de acordo com os mesmos critérios de inclusão. Os benefícios clínicos foram avaliados durante seis meses com a Escala Coma de Glasgow, em ambos grupos. No grupo de doentes com hipotermia induzida, 12 tiveram um resultado favorável avaliado através da Escala de Coma de Glasgow e com uma taxa de mortalidade de 35%. No grupo de controlo, apenas cinco doentes tiveram um resultado favorável e a taxa de mortalidade foi de 57%. Estes resultados clínicos foram relevantes.

Luna, Pérez, González, Alejo et al. (2011) referem que a HT é utilizada em doentes com TCE severo para tratamento da hipertensão intracraniana refratária. Estes autores procuraram avaliar o efeito da hipotermia na PIC em doentes com TCE severo, bem como avaliar o prognóstico neurológico e a mortalidade. Tratou-se de um estudo prospetivo, observacional, descritivo, que incluiu doentes com TCE severo com PIC >20 mmHg. Analisaram dois grupos: um grupo de doentes a quem foi induzida a hipotermia (n=8) e um grupo com normotermia (n=10). Avaliaram o comportamento da PIC durante 5 dias. Deste modo concluíram que a PIC inicial 24.2 ± 1.7 vs 23.4 ± 1.5 foi similar em ambos os grupos. Nas 24 horas, o grupo de doentes com hipotermia induzida apresentou uma diminuição da PIC (8.8 ± 1.2 vs 18 ± 4.5) com um valor de $p < 0.001$. As complicações, em ambos grupos, foram iguais. O prognóstico neurológico aos seis meses foi melhor no grupo de doentes com hipotermia induzida, tendo sido avaliados com o recurso à Escala de Coma de Glasgow.

Face aos resultados, os mesmos autores referem que a hipotermia induzida reduz a PIC em doentes com TCE severo e com HIC refratária, com melhoria do prognóstico neurológico, após 6 meses, com redução da mortalidade.

Faz-se também referência a um estudo multicêntrico recente, com seleção de um ensaio clínico randomizado, avaliação crítica e com metanálises, com doentes com TCE grave, submetidos a HT a 33°C durante 48 horas (tratamento, n=52) e com doentes sujeitos a normotermia (grupo de controlo, n=45). A análise dos resultados, incluindo a mortalidade e a incapacidade em 6 meses foi avaliada tem por base a Escala de Coma de Glasgow. O início da hipotermia ocorreu 2,5 horas após o traumatismo e os doentes foram reaquecidos em média durante 17,2 horas. O estudo foi interrompido por inutilidade, na medida em que não se verificou nenhuma diferença no prognóstico favorável ou na mortalidade entre os grupos de tratamento. Na análise de um *post hoc* de um subgrupo ficou demonstrado que entre os indivíduos em que foi aplicada a HT e que necessitaram de tratamento cirúrgico por hematoma intracraniano foi associado um melhor resultados clínico e a uma tendência para a diminuição da mortalidade. Os autores verificaram que a evidência cumulativa atual não suporta o uso geral de hipotermia terapêutica nos doentes com TCE grave. No entanto, uma investigação mais aprofundada do seu papel pode ser necessária para subgrupos específicos de TCE (Kramer, Freeman, Larson, Hoffman-Snyder, Wellik, Demaerschalk & Wingerchuk, 2012)

Importa também fazer referência aos efeitos adversos da hipotermia terapêutica, que resultam em alterações fisiológicas. Aquando da indução da hipotermia conduz-se à ativação de mecanismos que originam a diminuição da perda de calor, como por exemplo, os tremores que surgem por dos 35,5°C. Estes relacionam-se com um maior risco de complicações cardiovasculares, bem como um pior prognóstico, em situação pós-operatória (Polderman & Herold, 2009).

Outro efeito é a diminuição do débito cardíaco, durante a hipotermia ligeira a moderada (32-34°C), o que se deve sobretudo à diminuição da frequência cardíaca. Há ainda um aumento da pressão venosa central e da resistência vascular sistémica bem como da pressão arterial (± 10 mmHg), devido à vasoconstrição das artérias periféricas e arteríolas. Importa também referir que a hipotermia provoca efeitos na circulação coronária, como o aparecimento de vasodilatação coronária, em pessoas saudáveis, com hipotermia ligeira (35°C). (Lewis, Al-Khalidi, Townend, et al., 2002)

Outro efeito lateral consiste nas arritmias. Pode ocorrer uma redução gradual da frequência cardíaca que se evidencia com a descida de temperatura e quando esta diminui abaixo dos 35.5°C pode surgir uma bradicardia sinusal, pois diminui a taxa de repolarização

das células do nódulo sinusal, constatando-se igualmente a redução da rapidez da condução miocárdica (Polderman & Herold, 2009).

A hipotermia terapêutica, especialmente na sua fase de indução, pode levar ao aumento da troca de potássio para o compartimento intracelular, podendo assim ser necessário a sua correção e deste modo, originar o desenvolvimento da hipercaliémia aquando do reaquecimento. Por este motivo, o reaquecimento deve ser realizado de forma muito lenta, permitindo aos rins excretar o excesso de potássio (Polderman & Herold, 2009). Estas alterações ao nível dos eletrólitos são suscetíveis de originar um significativo aumento de arritmias

Por outro lado, a HT pode também aumentar a resistência à insulina. A hiperglicémia associa-se sobretudo ao resultado desfavorável no caso de doentes em estado crítico e com lesão neurológica. Assim, este é um aspeto importante a ter em consideração na fase de reaquecimento, especialmente quando a sensibilidade à insulina aumenta rapidamente, o que pode originar hipoglicémia, caso não se ajuste a dose de insulina (Polderman & Herold, 2009).

A hipotermia terapêutica está igualmente associada a complicações respiratórias e ao desenvolvimento do risco de infeção. O risco de infeção deve-se fundamentalmente à imunoparésia e hiperglicémia que a hipotermia induz. Nos casos em que esta é superior a 24 horas, podem ocorrer pneumonias. No que se reporta ao sistema gastrointestinal, pode haver um ligeiro aumento de algumas enzimas, nomeadamente as enzimas hepáticas e amilase séricas (Polderman & Herold, 2009).

Importa ainda referir, que a HT também tem um resultado anticoagulante pois afeta a cascata da coagulação e leva à disfunção plaquetária, contudo, a função plaquetária não é alterada até baixar dos 35°C e só quando a temperatura desce abaixo dos 33°C é que tem repercussão nos fatores da coagulação. Assim, a hipotermia ligeira não afeta a coagulação. O pH do sangue também pode sofrer alterações, pois os valores dos gases do sangue dependem da temperatura, mas raramente necessita de tratamento. Os valores de pH podem ser subestimados se não for realizada a correção da temperatura nas amostras de sangue (Polderman & Herold, 2009).

Outro aspeto a ter em consideração é o efeito que a HT pode ter sobre a farmacocinética. Na maior parte das situações, pode potenciar os efeitos dos fármacos devido à redução da actividade enzimática, da diminuição da perfusão hepática e da excreção biliar. Por outro lado, há fármacos que têm a sua ação diminuída como é o caso da adrenalina e a noradrenalina (Polderman & Herold, 2009).

Menciona-se ainda que o retorno venoso induzido pela HT pode conduzir à ativação do péptido natriurético auricular e a uma redução dos níveis da hormona antidiurética, que com a disfunção tubular origina um aumento da diurese e conseqüentemente, hipovolémia, perda de eletrólitos e hemoconcentração (Polderman, Tjong Tjin, Peerdeman et al., 2002). Os mesmos autores referem que o risco de ocorrência de hipovolémia poderá aumentar consideravelmente se o doente estiver a ser tratado com agentes que fazem aumentar a diurese, por exemplo, o manitol, nos doentes com TCE.

Longe ainda de ser consensual, a hipotermia terapêutica no TCE continua a ser alvo de discussão entre a comunidade científica, sendo esta a razão basilar para a escolha do tema para desenvolver o presente estudo.

1. Metodologia

Com o intuito de se sistematizar a aplicação e a eficácia da hipotermia terapêutica em doentes com TCE, realizou-se este estudo com base nas premissas metodológicas de uma revisão sistemática da literatura, suportada pelas orientações do Cochrane Handbook. Seguiram-se os sete passos propostos por Higgins e Green (2011), nomeadamente:

1. Formulação/problema (questões mal formuladas resultam em decisões confusas acerca do que deve ou não ser incluído na revisão. Deste modo, uma pergunta bem formulada, onde são definidos os participantes/doença e a intervenção é o passo inicial na realização da revisão sistemática);
2. Localização e seleção dos estudos (não existe uma única fonte de procura de estudos. Para identificar todos os estudos relevantes, tem de se utilizar as bases de dados eletrónicas, verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas. Para cada uma das fontes utilizadas deve ser detalhado o método utilizado);
3. Avaliação crítica dos estudos (critérios para determinar a validade dos estudos selecionados e qual a probabilidade das suas conclusões estarem baseadas em dados viciados. Com a avaliação crítica, determina-se quais os estudos válidos que irão ser utilizados na revisão; e os que não preenchem os critérios de validade são citados e explicado o porquê de sua exclusão);
4. Colheita de dados (todas as variáveis estudadas devem ser observadas nos estudos e resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, pois permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados);
5. Análise e apresentação dos dados (com base na semelhança entre os estudos, estes serão agrupados. Cada um desses agrupamentos deverão ser preestabelecidos, assim como a forma de apresentação gráfica e numérica, para facilitar o entendimento do leitor);
6. Interpretação dos dados (é determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, determinando-se claramente os limites entre os benefícios e os riscos);
7. Aperfeiçoamento e utilização (uma vez concluída a revisão sistemática sofrerá críticas e receberá sugestões que devem ser incorporadas subsequentemente,

podendo, inclusive, ser atualizada cada vez que surjam novos estudos sobre o tema). Tendo-se como ponto de partida estas orientações, foi possível encontrar-se os principais Randomised Controlled Trials (RCT), metanálises de ensaios clínicos e revisões sistemáticas que possibilitassem responder à questão de investigação.

1.1. Métodos

Para se poder à elaboração da questão de investigação, recorreu-se ao método PI[C]OD (Higgins & Green, 2011) e com base nos pressupostos teóricos, definiu-se a questão de investigação:

- Qual é a eficácia da hipotermia terapêutica intra-hospitalar na redução da morbilidade e mortalidade do adulto vítima de TCE?

Importa salientar que se fez uma revisão da literatura no motor de busca Google Académico, com o intuito de se proceder à identificação dos termos mais recorrentes nos artigos científicos no âmbito da temática em estudo, procurando-se, deste modo, definir as palavras-chave preliminares ao estudo. Assim, após a leitura rigorosa de vários artigos científicos, surgiram as seguintes palavras-chave: “Therapeutic hypothermia”; “Traumatic brain injury”; “Efficacy of therapeutic hypothermia”.

Superada esta fase, confirmaram-se se as palavras-chave constituiriam descritores MeSH, recorrendo à plataforma informática MeSH Browser (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), tendo-se obtido os seguintes resultados “Hypothermia”, “Hypothermia, Induced”, “Brain Injuries”, “Craniocerebral Trauma”.

1.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão consistem nas características da população alvo e acessível. Deste modo, torna-se relevante ter em conta os seguintes critérios: poderem ser usados durante o estudo; generalizados a outras populações; possam caracterizar geográfica e temporalmente a população acessível, abrangendo decisões acerca dos objetivos práticos e científicos (Fortin, 2009). Quanto aos critérios de exclusão, os mesmos indicam o subgrupo de indivíduos que, apesar de preencherem os critérios de inclusão, têm igualmente características ou manifestações suscetíveis de interferir na qualidade dos dados, bem como na interpretação dos resultados (Fortin, 2009).

Postas estas considerações, estabeleceram-se, para o presente estudo, critérios de inclusão de exclusão, como a seguir se apresentam.

Critério de inclusão: estudos realizados com participantes adultos (definida com o idade legal no país onde foi desenvolvido o estudo, resultando como idade mínima dos participantes =>16 anos) que sofreram um TCE e que foram submetidos a hipotermia terapêutica.

Critério de exclusão: População não adulta (idade inferior à idade legal considerada no país onde foi desenvolvido o estudo e cuja idade máxima dos participantes fosse <16 anos), doentes neurocríticos de origem não traumática (ex: AVC, status pós paragem cardiorrespiratória) e todos os estudos que envolvessem doentes TCE acometidos com outras patologias associadas. No quadro 1 estão patentes os critérios de inclusão e exclusão de acordo com o PICOD.

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

Critérios de seleção	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Participantes	Estudos que se refiram a adultos (definida com o idade legal no país onde foi desenvolvido o estudo em que a idade mínima dos participantes seja =>16 anos). Vítimas de TCE.	População não adulta (idade inferior à idade legal considerada no país onde foi desenvolvido o estudo e cuja idade máxima dos participantes fosse <16 anos). Doentes neurocríticos de origem não traumática (ex: AVC, status pós paragem cardiorrespiratória). Todos os estudos que envolvam doentes TCE, mas com outras patologias associadas.
Intervenções	Aplicação de hipotermia induzida no intra-hospitalar.	Todos os estudos que não se refiram à aplicação da hipotermia induzida no TCE.
Comparações	Comparação da aplicação da hipotermia terapêutica intra-hospitalar e a não aplicação.	Todos os estudos que não comparem os grupos dos critérios de inclusão.
“Outcomes”	Estudar as variáveis: -Temperatura da indução; -Duração da indução; -Morbilidade e mortalidade à alta hospitalar; - Valores da PIC/HIT; - Disfunção neurológica (avaliado pela Escala de Coma de Glasgow)	Todos os estudos que não analisem as variáveis de inclusão.
Desenho	Estudos experimentais e quase-experimentais. Revisão sistemáticas com e sem metanálise.	Outros desenhos para além dos de inclusão.

1.3. Estratégia de pesquisa escolhida/ bases de dados escolhidas

A elaboração da estratégia de pesquisa é a componente chave de um estudo de revisão sistemática da literatura. São as definições dos termos apropriados de busca que a tornam mais sensível do que específica, garantindo que se resgate toda a evidência disponível.

Assim, a sua elaboração deve ser pensada a partir dos componentes da questão de pesquisa estruturada no formato PI[C]OD, ou seja, deve responder a uma pergunta claramente formulada utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e recolher e analisar dados de estudos incluídos na revisão. Como tal, foi imprescindível ter em conta alguns critérios: a busca das evidências deve ser mais sensível que específica (Buehler, Figueiró, Moreira et al., 2013).

Salienta-se que a estratégia de pesquisa não ficou restrita unicamente aos descritores, na medida em que a mesma teve de ser a mais sensível possível e englobou também o vocabulário não controlado, conforme sugerem os autores citados. Este processo requereu a utilização de palavras de texto, sinónimos, siglas, termos relacionados, palavras-chave e variações de grafia, o que garantiu a recuperação de artigos mais antigos, pois a indexação de alguns assuntos só foi introduzida posteriormente. A pesquisa foi realizada nos idiomas português e inglês.

Uma estratégia que permite aumentar a sensibilidade da busca na base de dados consistiu em incluir os denominados “entry terms”, que se encontram dentro da definição do termo MeSH. A quantidade destes termos varia de termo MeSH para termo MeSH. Com a definição dos termos a serem utilizados, os resultados foram combinados, recorrendo-se aos operadores booleanos, especialmente o “OR” e o “AND”. Os operadores lógicos de pesquisa ou operadores booleanos permitiram relacionar as palavras ou os grupos de palavras no processo de elaboração da pesquisa.

Motores de pesquisa científica: PUBMED, The Cochrane Library, Scielo e Google Académic.

Descritores utilizados: “Hypothermia”; “Hypothermia, Induced”; Brain Injuries”; “Craniocerebral Trauma” tendo sido adoptada a seguinte estratégias de pesquisa nas bases de dados atrás referidas:

#1 MeSH descriptor “Hypothermia” (explode all tress);

#2 MeSH descriptor “Hypothermia, Induced” ” (explode all tress);

#3 MeSH descriptor “Brain Injuries” ” (explode all tress);

#4 MeSH descriptor “Craniocerebral Trauma” (explode all tress);

#5 (#1 OR #2 AND #3 OR #4)” (explode all tress).

A estratégia de pesquisa utilizou os termos acima citados, conjugando-os com operadores booleanos na seguinte forma: (hypothermia OR hypothermia, induced) AND (Brain Injuries OR Craniocerebral Trauma) nos motores de busca PUBMED, The Cochrane Library, Scielo e Google Académico. Foram integrados os estudos datados entre 01 de Janeiro de 2012 a 31 de Agosto de 2014.

1.4. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por 2 investigadores que, por consenso, decidiram quais os estudos a incluir. A pesquisa de estudos nas fontes de dados gerou um número muito maior de artigos do que os que realmente eram elegíveis pelos critérios estabelecidos. Este processo, segundo Buehler, Figueiró, Moreira et al. (2013), ocorre porquanto a estratégia de busca é elaborada com o objetivo de alcançar a sensibilidade em detrimento da especificidade. Assim, fez-se uma leitura do título e do resumo, o que possibilitou realizar uma triagem destas referências e descartar um grande número de referências que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade estabelecidos pela revisão, tendo em conta os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

O somatório dos artigos recuperados nas bases de dados foi registado de modo a constar na elaboração do fluxograma de seleção dos artigos, parte integrante da apresentação dos resultados. Ressalva-se que um mesmo artigo estava indexado em mais do que uma base de dados, o que resultou em referências duplicadas no arquivo, tendo de ser eliminados os duplicados.

O número de artigos duplicados também é apresentado como resultado no fluxograma de seleção dos artigos. Posteriormente, excluíram-se os artigos em duplicado, excluindo-se os artigos que claramente não preenchiam os critérios de elegibilidade, mantendo-se os incluídos. Em alguns casos, o resumo não estava disponível, todavia, como o título era sugestivo de inclusão do artigo, o mesmo acabou por permanecer na base e passou-se para a etapa seguinte, que se tratou da avaliação da elegibilidade pela leitura do artigo completo.

Os motores de pesquisa científica foram identificados como S1, S2, S3, S4, PUBMED, The Cochrane Library, Scielo e Google Académico, respetivamente.

A primeira amostra de estudos foi de 9409 estudos porém, devido ao tamanho da amostra inicial foram aplicados limitadores de pesquisa tais como a data de publicação de Janeiro de 2012 a Agosto 2014, participantes classificados como adultos e estudos em humanos. Após a aplicação dos limitadores de pesquisa a amostra ficou reduzida a 553 estudos.

De seguida, 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 critério de inclusão e exclusão previamente definidos que constituem o teste de relevância I (Quadro nº2).

Quadro 2 - Teste de Relevância I

Identificação do estudo:		
Perguntas	Sim	Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Critério de Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • (definida com o idade legal no país onde foi desenvolvido o estudo e que idade mínima dos participantes seja =>16 anos) • Sofreram TCE ○ Critério de Exclusão: <ul style="list-style-type: none"> • População não adulta (idade inferior à idade legal considerada no país onde foi desenvolvido o estudo e cuja idade máxima dos participantes seja <16 anos) • Publicações referentes a cartas de leitores, artigos de opinião e comentários 		
2. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado?		
Estudos publicados entre 1 de Janeiro de 2012 a 31 Agosto de 2014		
3. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projecto?		
<ul style="list-style-type: none"> • Português • Inglês 		
4. O estudo encontra-se disponível em full text?		
5. O estudo envolve seres humanos?		

Após a aplicação do teste de Relevância I foram excluídos 547 estudos por serem irrelevantes para o pretendido ou por ainda se encontrarem em duplicado. Nos estudos identificados em duplicado optou-se por escolher a base de dados onde foi primeiramente identificado ou a data de publicação mais recente. Deste modo, nesta fase, os estudos a incluir nesta revisão sistemática foram 6. Posteriormente, estes estudos foram submetidos à aplicação do Teste de Relevância II, também ele realizado por dois investigadores de forma independente. O resultado da aplicação do Teste de Relevância II pode ser consultado no anexo I.

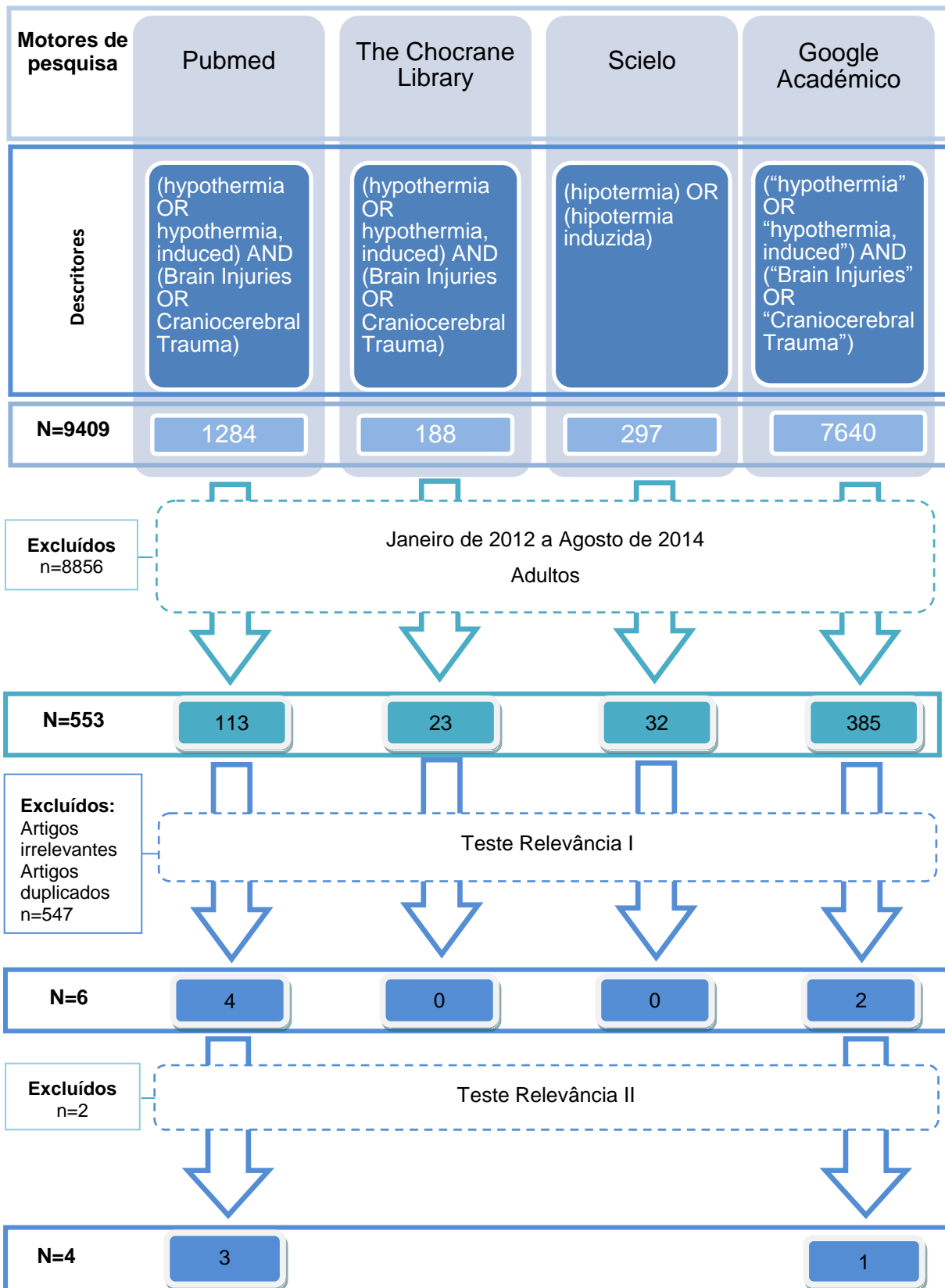
O Teste de Relevância II (quadro nº 3) é constituído por diversas perguntas às quais se deve responder de forma afirmativa ou negativa. Sempre que em alguma questão a resposta for negativa o estudo deve ser eliminado da revisão. (Pereira & Bachion, 2006). Após a aplicação do Teste de Relevância II a amostra ficou reduzida a 4 estudos tendo sido

eliminados 2 estudos. Importa salientar que os 4 estudos finais são todos revisões sistemáticas. No diagrama n.º1 está patente o processo de seleção dos estudos.

Quadro 3 – Teste relevância II

Identificação do estudo:		
Perguntas	Sim	Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?		
<ul style="list-style-type: none"> • Critério de Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos que incluam adultos (definida com o idade legal no país onde foi desenvolvido o estudo e que idade mínima dos participantes fosse =>16 anos); <ul style="list-style-type: none"> • Terem sofrido TCE; • Aplicado a hipotermia induzida no intra-hospitalar. • Critério de Exclusão: <ul style="list-style-type: none"> ○ População não adulta (idade inferior à idade legal considerada no país onde foi desenvolvido o estudo e cuja idade máxima dos participantes seja <16 anos); • Publicações referentes a cartas de leitores, artigos de opinião e comentários; • Doentes neurocríticos de origem não traumática (ex: AVC, status pós paragem cardiorrespiratória); • Todos os estudos que envolvam participantes com TCE e concomitantemente com outras patologias associadas. 		
2. O desenho do estudo vai ao encontro do 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?		
Estudos publicados entre 1 de Janeiro de 2012 a 31 Agosto de 2014.		
4. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projecto?		
<ul style="list-style-type: none"> • Português • Inglês 		
5. O estudo envolve seres humanos		
6. Os outcomes do estudo vão de encontro com o predefinido?		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Critérios de inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Estudos com as variáveis <ul style="list-style-type: none"> ○ Temperatura induzida; ○ Duração da indução; ○ Morbilidade e mortalidade à alta hospitalar; ○ Valores da PIC/HIT; ○ Disfunção neurológica (Escala Coma de Glasgow). ○ Critérios de exclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Todos os estudos que não analisem as variáveis de inclusão. 		

Figura 1 – Processo de seleção dos estudos



2. Análise crítica dos estudos

Neste capítulo procede-se à análise crítica dos resultados, tendo em conta que a avaliação crítica de uma revisão sistemática envolve dois processos: a análise da qualidade dos estudos e a análise estatística. No entanto, no presente estudo procedeu-se apenas à análise da qualidade dos estudos, tendo em conta a validade interna, a validade externa e o método estatístico usado em cada estudo e no conjunto. Dessa análise resultaram a primeira e a segunda partes dos resultados da presente revisão sistemática, ou seja, a descrição da qualidade metodológica.

Neste âmbito, para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, foi necessário fazer-se a deteção de semelhanças (homogeneidades) e diferenças (heterogeneidades) entre eles. Os aspetos analisados envolveram método, participantes, intervenção e desfechos clínicos.

Segundo Ascensão et al. (2009), as grelhas de avaliação crítica de uma revisão sistemática utilizam as mesmas orientações gerais dos ensaios clínicos, mas com questões específicas diferentes. Nos ensaios clínicos, responde-se a um questionário com 20 questões e a cada questão pode ser atribuída uma de quatro respostas possíveis:

Resposta afirmativa = sim (codificada com 2); pouco claro/possivelmente (codificada com 1); resposta negativa = não (codificada com 0); não aplicável. No fim de responder a todo o questionário, obtém-se a soma de todas as questões individuais e calcula-se um resultado final: score total (soma dos scores atribuídos) =A; nº de questões aplicáveis (máx. 20) =B; score máximo possível (2 x B) =C. Os ensaios clínicos classificados com uma pontuação de 75% ou mais do total são considerados de boa qualidade e reúnem condições para serem considerados evidência de boa qualidade. Todos os outros são, em princípio, excluídos, não devendo ser utilizados na prática clínica (Ascensão et al., 2009, p. 28-29).

Em relação à avaliação das revisões sistemáticas temos de responder a 10 questões sendo que depois se aplica o mesmo princípio já atrás descrito. Assim, cada artigo foi classificado através dos pressupostos enumerados anteriormente. No quadro 4 estão plasmadas as regras para a avaliação crítica de uma revisão sistematizada. No anexo II consta o resultado da sua aplicação nos estudos selecionados.

Quadro 4 – Regras para avaliação crítica de uma revisão sistematizada

Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2	1	0	n/a
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?	2	1	0	n/a
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?	2	1	0	n/a
A interpretação dos estudos é reproduzível?	2	1	0	n/a
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?	2	1	0	n/a
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2	1	0	n/a
Quão precisos são os resultados?	2	1	0	n/a
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2	1	0	n/a
Foram considerados todos os <i>outcomes</i> clinicamente importantes?	2	1	0	n/a
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a

Fonte: Raquel Ascensão, Miguel Julião, Filipa Fareira, António Vaz Carneiro. Manual de Prescrição Farmacológica Racional. 2009.

Em seguida, apresenta-se o quadro nº 5 os níveis de evidência e os graus de recomendação terapêutica.

Quadro 5 – Níveis de evidência e graus de recomendação terapêutica.

Grau de recomendação	Nível de evidência	Análise metodológica
A	1a	RS* (com homogeneidade† interna) de EACs§
	1b	EAC 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") §§
	3a	RS* (com homogeneidade† interna) de estudos casos-controle
	3b	Estudos casos-controle individuais
C	4	Estudos de séries de casos (e também estudos coorte e casos-controle de baixa qualidade**)
D	5	Opinião de peritos sem explicitação prévia da metodologia de avaliação crítica da evidência, ou baseada em investigação básica (extrapolação), ou em "princípios primários"††

FONTE: Andreia Roque, António Bugalho, António Vaz Carneiro. Manual De Elaboração, Disseminação E Implementação De Normas De Orientação Clínica. 2007.

No quadro nº 6 estão plasmados os níveis de evidência e graus de recomendação sobre prognóstico.

Quadro 6 – Níveis de evidência e graus de recomendação sobre prognóstico

Grau de recomendação	Nível de evidência	Análise metodológica
A	1a	RS* (com homogeneidade† interna) de estudos com populações iniciais bem definidas (inception cohort); ou uma RPCΔ testada numa amostra de validação apropriada
	1b	Estudos de coorte em populações iniciais bem definidas (inception cohort) com follow-up > 80% dos doentes
	1c	Todos ou nenhuns estudos de série de casos (case-series)
B	2a	RS* (com homogeneidade† interna) de estudos de coorte retrospectivos ou grupos de controlo de RCTs não tratados
	2b	Estudos de coorte retrospectivos ou follow-up de doentes de grupos de controlo de RCTs não tratados; ou uma RPCΔ não-testada numa amostra de validação apropriada
	2c	Investigação sobre resultados ("outcomes research") §§
	3a	-
	3b	-
C	4	Estudos de séries de casos (case-series) (e também estudos prognósticos de coorte de baixa qualidadeΘ)
D	5	Opinião de peritos sem explicitação prévia da metodologia de avaliação crítica da evidência, ou baseada em investigação básica (extrapolação), ou em "princípios primários" ††

FONTE: Andreia Roque, António Bugalho, António Vaz Carneiro. Manual De Elaboração, Disseminação E Implementação De Normas De Orientação Clínica. 2007.

NOTAS REFERENTES AOS QUADROS Nº6 E Nº7

*RS: revisões sistematizadas.

§EACs: ensaios aleatorizados e controlados (RCTs: randomized controlled trials)

† Homogeneidade: é uma RS com um baixo grau de heterogeneidade na direção e magnitude dos resultados dos estudos individuais nela incluídos.

IC: intervalos de confiança.

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

** Os estudos de coorte de baixa qualidade são os que não definiram claramente os grupos em comparação; e/ou não mediram as exposições e resultados (outcomes) de maneira objetiva (de preferência em ocultação) em ambos os grupos (expostos e não expostos); e/ou não identificaram ou controlaram apropriadamente os fatores de confusão (confounders); e/ou não levaram a cabo um

seguimento (follow-up) suficientemente longo e completo. Os estudos casos-controle de baixa qualidade são aqueles que não definiram claramente os grupos em comparação; e/ou não mediram as exposições e resultados (outcomes) de maneira objetiva (de preferência em ocultação) em ambos os grupos (casos e controles); e/ou não identificaram ou controlaram apropriadamente os fatores de confusão (confounders).

§§ A investigação sobre resultados ("outcomes research") consiste - segundo a definição americana dos PORT - 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 permite reconhecer se os outcomes esperados correspondem aos encontrados na clínica diária.

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

Δ RPC: regra de predição clínica.

Ψ SpPin absoluto: é um dado diagnóstico cuja especificidade (Specificity) é tão elevada que um resultado positivo confirma (rules-in) o diagnóstico; SnNout absoluto: é um dado diagnóstico cuja sensibilidade (Sensitivity) é tão elevada que um resultado negativo exclui (rules-out) o diagnóstico.

Φ Uma gama inapropriada de doentes é aquela em que não existe prova que algum paciente com a doença em causa alguma tenha tido (todos) ou sofrido (nenhum) um determinado resultado (outcome), por exemplo, morte.

Θ Os estudos prognósticos de coorte de baixa qualidade são aqueles em que: i) se verificou um enviesamento na amostragem a favor dos doentes possuidores da patologia/ resultado em causa ou ii) a medição de resultados (outcomes) foi conseguida em apenas <80% do total dos doentes estudados ou iii) os resultados (outcomes) foram determinados sem ocultação e de maneira não-objetiva ou iiiii) não existiu correção para os fatores de confundimento.

3. Resultados

Procede-se à avaliação da qualidade dos 4 artigos que constituem o *corpus* amostral. Deste modo, realiza-se uma sistematização dos principais conteúdos que cada um deles aborda. Para o efeito, elaborou-se um quadro síntese para cada um dos estudos.

No quadro 7 apresenta-se o resumo da análise do estudo de Crossley et al. (2014), descrevendo os seus resultados, conclusões e implicações sugeridas para a prática.

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que incluiu 20 ensaios, cujos participantes foram adultos, vítimas de traumatismo crânio encefálico, com aplicação de hipotermia terapêutica. A maioria dos ensaios foi classificada de baixa qualidade, resultando na provável superestimação da eficácia do tratamento do TCE com recurso à hipotermia terapêutica.

Quadro 7 – Resumo da análise do estudo de Crossley et al. (2014)

Crossley, S., Reid, J., McLatchie, R., Hayton, J., Clark, C., McDougall, M., Andrew, P. A Systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. 2014. Critical Care. Doi: 10.1186/cc13835.		
Estratégia de pesquisa	Pesquisa na Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) e Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S), PubMed e Zetoc. Outros recursos: listas de estudos relevantes e artigos de revisão; quando necessário pesquisas “à mão” e contacto com os autores.	
Critérios de inclusão	Espaço temporal de publicação dos estudos	Publicações até 5 de Janeiro de 2012
	Tipo de estudo	Estudos humanos
	Participantes	Adultos (definida como idade legal para consentimento no país onde foi realizado cada estudo, com traumatismo craniano fechado excluindo qualquer estudo em neonatos e crianças (definida com idade abaixo da idade legal de consentimento)
	Idioma de publicação do estudo	Qualquer idioma
	Intervenções	Aplicação da hipotermia terapêutica para o tratamento de lesão traumática do cérebro. Foi definida hipotermia terapêutica como qualquer intervenção com o objetivo de reduzir a temperatura central abaixo dos 36°C. Os “outcomes” desfavoráveis no final do seguimento incluem morte, estado vegetativo persistente, disfunção neurológica (definida pelo score da Escala de Coma de Glasgow) ou score equivalente na escala “Ranchos Los Amigos”.
	Desenho do estudo	RCT’s excluindo estudos onde os doentes não foram randomizados para cada tratamento alvo e/ou onde não havia grupo de controlo normotérmico.

Seleção dos estudos	Pelo menos realizado por dois investigadores
Dados colhidos	Nome do estudo e data de publicação; método de intervenção; temperatura corporal mais baixa obtida; duração da intervenção; tempo máximo entre a lesão inicial e o início do arrefecimento; score da Escala de Coma de Glasgow na admissão; deterioração neurológica; velocidade de reaquecimento; se foi realizado um cálculo do tamanho da amostra e se foi respeitado; o número de doentes; os "outcomes" dos doentes e a correlação entre o grupo de controlo e o grupo de tratamento.
Resultados	Nos 20 ensaios incluídos nesta revisão sistemática, os ensaios de menor dimensão e qualidade é que encontraram evidências de que o tratamento com hipotermia terapêutica em adultos vítimas de TCE resultou em taxas reduzidas de mortalidade, redução do estado vegetativo e incapacidades a longo prazo. Os resultados indicam que existe uma falta de provas que sugerem que os doentes tratados com hipotermia terapêutica têm um risco aumentado de pneumonia, bem como apontam para a necessidade de realização de ensaios de grande dimensão e de maior qualidade que possam encontrar evidências de que a utilização da hipotermia terapêutica reduz a taxa de mortalidade.
Conclusões	A revisão sistemática encontrou algumas evidências que sugerem que a hipotermia terapêutica pode ser benéfica no tratamento da lesão cerebral traumática em adultos. A maioria dos ensaios era de baixa qualidade, o que pode superestimar a eficácia do tratamento do TCE com recurso à hipotermia. Continua a existir uma necessidade de mais estudos controlados, de alta qualidade, acerca da eficácia da hipotermia terapêutica intra-hospitalar na redução da morbilidade e mortalidade do adulto vítima de TCE.
Implicações práticas	A hipotermia terapêutica não deve ser desconsiderada no tratamento do TCE em adultos, contudo há necessidade de mais estudos de elevada qualidade que comprovem que a aplicação da hipotermia terapêutica possa reduzir a mortalidade, estado vegetativo e incapacidades a longo prazo.

No quadro 8 consta o resumo do estudo de Lu et al. (2012), fazendo-se alusão aos seus resultados, conclusões e implicações práticas. A intervenção com hipotermia terapêutica moderada (32-35°C) foi aplicada no tratamento de doentes com TCE, com particular atenção da lesão cerebral secundária e elevação refratária da PIC. O artigo contempla estudos realizados nos Estados Unidos da América, na China e no Japão, os quais revelaram evidências de redução da pressão intracraniana durante os primeiros dias pós-lesão, das consequências neurológicas e da mortalidade. Apesar dos estudos americanos terem sido classificados de pequena dimensão e de fraca qualidade, os mesmos encontraram evidências de eficácia da hipotermia terapêutica no tratamento de adultos com TCE, particularmente no que respeita à redução de sequelas neurológicas, com recuperação mais favorável após 6 meses.

Quadro 8 – Resumo da análise do estudo Lu et al. (2012)

Lu, J., Gary, K.W., Neimeier, J.P., Ward, J., Lapane, K.L. Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury. <i>Brain Inj.</i> 2012;26(13-14):1523-48. doi: 10.3109/02699052.2012.722257. Review. PubMed PMID: 23163248.		
Estratégia de pesquisa	Pesquisa na Medline, PsycINFO e CINAHL com os termos “Traumatic Brain Injury OR Brain injury” AND “Randomized Controlled Trails OR Randomized Controlled Trials”	
Critérios de inclusão	Espaço temporal de publicação dos estudos	Até 06/29/2011
	Tipo de estudos	Estudos humanos
	Participantes	Adultos com lesão cerebral de origem traumática excluindo estudos em pediatria; estudos com amostras inferiores a 20 participantes; que se foquem apenas num sintoma específico resultante da lesão cerebral de origem; fase I e II somente de estudos na segurança e farmacocinética; estudos em que a língua não seja o inglês.
	Idioma de publicação do estudo	Inglês
	Intervenções	Hipotermia moderada induzida (indução de arrefecimento terapêutico da temperatura corporal entre 32-35°C) mo tratamento de doentes com lesão traumática do cérebro dando especial atenção à lesão cerebral secundária tal como a elevação refratária da PIC. Revê ainda a utilidade clínica da hipotermia moderada induzida como neuroprotetor precoce após lesão cerebral de origem traumática no adulto, e conclui com uma discussão sobre o potencial de otimização de utilização da hipotermia moderada induzida e a gestão dos efeitos secundários relatados da hipotermia.
	Desenho do estudo	RCT's
Seleção dos estudos	Pelo menos dois investigadores	
Dados colhidos	Estudos clínicos randomizados durante a fase aguda da lesão cerebral de origem traumática (estudos clínicos farmacológicos e estudos clínicos não farmacológicos): Nome e data do estudo; gravidade da lesão (nº de doentes com essa gravidade); intervenção; “outcomes” primários [inclui PIC, disfunção Neurológica (Escala Coma de Glasgow), morte, estado vegetativo permanente].	
Resultados	Nove ensaios sobre o tratamento do TCE com recurso à hipotermia terapêutica (35°C), realizados nos EUA, na China e no Japão, revelam que houve a redução da pressão intracraniana durante os primeiros dias pós-lesão, das consequências neurológicas e da mortalidade. Três estudos chineses mostraram uma redução estatisticamente significativa da pressão intracraniana nos primeiros 3 dias após a lesão, seguida de evolução neurológica significativa a longo prazo, melhoria e redução da mortalidade. Um outro estudo chinês revelou um resultado desfavorável após 6 meses de acompanhamento do doente vítima de TCE. Em contrapartida, o ensaio Japonês não conseguiu demonstrar uma melhoria significativa no tratamento do TCE nem qualquer melhoria no resultado neurológico ou redução da mortalidade. Todavia, após a realização de um teste <i>post-hoc</i> , a análise sugeriu que a hipotermia pode ser eficaz em vítimas de TCE com idades superiores aos 45 anos, em comparação com doentes a quem não lhes foi induzida a hipotermia (grupo de controlo) na mesma faixa etária. Os estudos americanos, de pequena dimensão e fraca qualidade, encontraram evidências de eficácia da hipotermia terapêutica no tratamento de adultos com TCE, sobretudo a redução de sequelas neurológicas, com recuperação mais favorável após 6 meses.	
Conclusões	Os dados indicam que várias intervenções ativas durante a fase aguda do TCE são suscetíveis de serem mais eficazes que a farmacoterapia, onde se incluiu a hipotermia terapêutica. Demonstam também que a abordagem de reabilitação integral deve ter lugar preferencialmente na fase pós-aguda de gestão do TCE.	
Implicações práticas	A indução da hipotermia terapêutica poderá reduzir a PIC nos primeiros 3 dias após a lesão, com evolução neurológica significativa a longo prazo, melhoria e redução da mortalidade; mais eficaz em vítimas de TCE	

Segue-se o resumo do estudo de Sadaka et al. (2013), discriminando-se os seus resultados, conclusão e implicações práticas. Os autores contemplam, no seu artigo, 18 estudos que envolveram a hipotermia terapêutica no controlo da PIC em doentes com TCE. Desses estudos, 13 eram ensaios clínicos randomizados e 5 estudos observacionais. Apenas três estudos eram multicêntricos. Os objetivos da terapia consistiram na estabilização ou melhoria da condição neurológica do doente, na manutenção ICP entre valores menores ou iguais a 20 mmHg e no controlo da pressão de perfusão cerebral de para valores entre 60 a 70 mmHg ou mais. Em 5 dos estudos, a hipotermia terapêutica foi aplicada após a PIC elevada, não conseguir responder ao tratamento com sedação adequada, com terapia hiperosmolar e com barbitúricos. Noutros 4 outros estudos, os doentes foram randomizados para hipotermia ou normotermia independentemente da PIC, com o objetivo de estudar o papel da hipotermia como um neuroprotetor, cujo controlo da PIC foi encarado como um resultado secundário. Conseguiu-se alcançar rapidamente temperatura alvo (32-34°C) na maioria dos estudos. A hipotermia terapêutica foi mantida entre 24 horas até 14 dias, tendo em conta os protocolos do estudo. A evidência preliminar inferiu que hipotermia terapêutica é eficaz no controlo da PIC em doentes adultos com TCE graves.

Quadro 9 – Resumo da análise do estudo Sadaka et al. (2013)

Sadaka, F., Veremakis, C., Lakshmanan, R., Palagiri, A. Therapeutic Hypothermia in Traumatic Brain Injury. cdn.intechopen.com. 2013.		
Estratégia de pesquisa	Pesquisa na Medline com os termos MeSH “Hypothermia, induced”, “Fever”, “Intracranial Hypertension” e “Traumatic Brain Injury” . Realizada ainda pesquisas na base de dados PubMed, OVID, The Cochrane Database of Systematic Reviews. Pesquisa de bibliografia, citações relevantes e revisões.	
Crítérios de inclusão	Espaço temporal de publicação dos estudos	De 1993 até 2011
	Tipo de estudos	Estudos humanos
	Participantes	Adultos, excluindo qualquer estudo na população pediátrica.
	Idioma de publicação do estudo	Qualquer idioma
	Intervenções	Hipotermia terapêutica em doente com lesão traumática do cérebro com monitorização da PIC.
	Desenho do estudo	Estudos duplamente cegos, grupo de controlo placebo, RCT’s, estudos observacionais ou meta-análises.
Seleção dos estudos	Pelo menos realizado por dois investigadores	
Dados colhidos	Nº de doente, PIC, tempo de arrefecimento, tempo de reaquecimento, “outcomes”, complicações, métodos usados no controlo da PIC e a qualidade de cada estudo.	
Resultados	Foram identificados num total de 18 estudos que envolviam a hipotermia terapêutica para o controlo da PIC em doentes com TCE; 13 eram ensaios clínicos randomizados e 5 estudos observacionais. O estudo individual variou de 9 a 396 doentes; um total de 1773 doentes incluídos nesta revisão. Apenas três estudos eram multicêntricos. Os objetivos da terapia consistiram na estabilização ou melhoria da condição neurológica do doente, na manutenção ICP igual ou inferior a 20 mmHg e no controlo da pressão de perfusão cerebral de 60 mmHg ou mais ou 70 mmHg ou mais. Nos doentes com pressão intracraniana maior que 20 mmHg, o tratamento inicial incluiu sedativos adequados, narcóticos, tratamento com bloqueadores neuromusculares e a administração de terapia hiperosmolar. Intervenções neurocirúrgicas	

	<p>foram realizadas quando necessário para aliviar as lesões subdurais ou grandes lesões. Em cinco dos estudos, a hipotermia terapêutica foi aplicada para controlo da PIC elevada, que não conseguiu responder à sedação adequada, à terapia hiperosmolar e aos barbitúricos. Noutros quatro outros estudos, os doentes foram randomizados para hipotermia ou normotermia independentemente da pressão intracraniana, com o objetivo de estudar o papel da hipotermia como um neuroprotetor. O controlo da PIC foi encarado como um resultado secundário nestes quatro estudos. A temperatura alvo (32-34°C) foi alcançada muito rapidamente na maioria dos estudos. A hipotermia terapêutica foi mantida a partir das 24 horas até 14 dias, dependendo dos protocolos do estudo. Na maioria dos estudos verificou-se um reaquecimento ativo lento ao longo de 12 a 24 horas. Num estudo, a manutenção da hipotermia durante cinco dias foi associada a uma menor pressão intracraniana, comparativamente aos doentes com indução de hipotermia durante dois dias. A hipotermia terapêutica foi eficaz no controlo na pressão intracraniana em todos os estudos. Esta diferença foi sempre estatisticamente significativa. Em 5 estudos observacionais, a pressão intracraniana durante a hipotermia terapêutica foi sempre menor, igualmente com uma significância estatística. A hipotermia terapêutica também melhorou o resultado neurológico e a sobrevivência em 11 dos estudos. A premissa da utilização de hipotermia terapêutica como um neuroprotetor no TCE é baseada no facto de que, no início da sua administração, a mesma poderá interromper os processos de lesões secundárias, e, assim, possivelmente melhorar o resultado. Foram identificados 9 estudos onde é utilizada a hipotermia terapêutica como um neuroprotetor no TCE. Em 4 estudos a hipotermia terapêutica foi induzida para controlo da PIC, como um neuroprotetor e redução da pressão intracraniana. Contudo, os estudos demonstraram que se deve reconsiderar a taxa de arrefecimento, para que se possam chegar a conclusões mais rigorosas sobre as complicações da hipotermia, incluído o desequilíbrio eletrolítico, aumento da incidência de infeções, trombocitopenia, coagulopatia, arritmias (especialmente bradicardia), pancreatite e aumento da pressão intracraniana (durante o reaquecimento). Um estudo mostrou que a HT, no período pós-traumático, seguida de reaquecimento lento sugeriu uma maior proteção em casos de lesão axonal, menor risco microvascular e disfunção, expansão contusional, hipertensão intracraniana e recuperação cognitiva. Em contrapartida, a HT seguida de reaquecimento rápido não só reverteu os efeitos de proteção associados à sua intervenção, como exacerbou as consequências neurológicas inerentes ao TCE. Esta avaliação concluiu que a taxa de reaquecimento após a indução da hipotermia terapêutica é uma importante variável para assegurar a máxima eficácia na sequência da utilização da intervenção hipotérmica. Duas meta-análises mostraram que a duração da HT > 48h e o reaquecimento lento estavam associadas a uma melhor evolução.</p>
Conclusões	<p>A evidência preliminar aponta para a eficácia da hipotermia terapêutica no controlo da pressão intracraniana em doentes adultos com TCE graves. A experiência com a indução da hipotermia no tratamento de doentes após paragem cardíaca tem demonstrado um aceitável perfil de segurança quando a modalidade é aplicada em unidades especializadas de acordo com um protocolo definido. Além disso, os estudos com hipotermia terapêutica em adultos vítimas de TCE mostram que os efeitos adversos da hipotermia são razoáveis, podendo a mesma ser administrável. A questão mais desafiadora, de acordo com esses estudos, reside no facto de se saber rigorosamente os resultados do controlo da pressão intracraniana durante o reaquecimento. Como tal, sugere-se que o reaquecimento apenas seja considerado se a pressão intracraniana estiver estável (<20 mmHg) pelo menos há 48 horas e que o não ultrapasse os 0,25°C por hora.</p>
Implicações práticas	<p>Aponta para a eficácia da hipotermia terapêutica no controlo da pressão intracraniana em doentes adultos com TCE graves</p>

No quadro 10 encontram-se expostos os resultados e conclusões do estudo de Sadaka et al. (2013). Este estudo objetiva avaliar os efeitos da hipotermia moderada induzida na PIC em adultos com lesão cerebral de origem traumática. As evidências mostraram que a hipotermia terapêutica tem muitos efeitos neuroprotetores, cujos contributos podem resultar na diminuição da lesão cerebral secundária após uma lesão cerebral traumática. Na prática clínica, a hipotermia terapêutica foi usada na fase precoce da lesão cerebral traumática, como neuroprotetor profilático e, no final da fase, para controlar o edema cerebral e PIC elevada. A hipotermia induzida deve ser leve entre 32-35°C, com

manifesta eficácia na redução da PIC elevada, resultando, deste modo, num agente terapêutico válido.

Quadro 10 – Resumo da análise do estudo Urbano et al. (2012)

Urbano, L.A., Oddo, M., Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012 Oct;12(5):580-91. doi: 10.1007/s11910-012-0304-5. Review. PubMed PMID: 22836524.		
Estratégia de pesquisa	Apresenta as palavras chave: Head trauma; Traumatic brain injury; Therapeutic hypothermia; Rewarminh; Neuroprotection; Intracranial hypertension; Therapeutic temperature modulation.	
Critérios de inclusão	Espaço temporal de publicação dos estudos	Não descreve
	Tipo de estudos	Não especifica mas relata apenas estudos humanos
	Participantes	Adultos
	Idioma de publicação do estudo	Qualquer idioma
	Intervenções	Hipotermia moderada induzida (indução de arrefecimento terapêutica da temperatura corporal entre 32-35°C) no tratamento de doentes TCE dando especial atenção à lesão cerebral secundária tal como a elevação refratária da PIC. Revê ainda a utilidade clínica da hipotermia moderada induzida como neuroprotetor precoce após lesão cerebral de origem traumática no adulto, e conclui com uma discussão sobre o potencial de optimização de utilização da hipotermia moderada induzida e o controlo dos efeitos secundário relatados da hipotermia.
	Desenho do estudo	Não descreve
Seleção dos estudos	Não descreve	
Dados colhidos	Efeitos da hipotermia moderada induzida na PIC em adultos com TCE; nome do estudo e data de publicação; Nº de doentes (hipotermia versus controlo); controlo da PIC; Temperatura alvo; Tempo desde a lesão cerebral de origem traumática até a indução HT; Tempo até a temperatura alvo; Duração da HT; Tempo e duração do reaquecimento; Efeito da HT na PIC; efeito da hipotermia moderada induzida no “outcome”.	
Resultados	A hipotermia terapêutica tem muitos efeitos neuroprotetores que podem contribuir para reduzir a lesão cerebral secundária após uma lesão cerebral traumática. Na prática clínica, a hipotermia terapêutica foi usada na fase precoce da lesão cerebral traumática, como neuroprotetor profilático e, no final da fase, para controlar o edema cerebral e a elevada pressão intracraniana. A hipotermia induzida deve ser leve entre 32-35°C, sendo esta eficaz na redução da pressão intracraniana elevada, assumindo-se, assim, como um agente terapêutico válido.	

Conclusões	Com base nas evidências clínicas disponíveis, os autores recomendam o desenvolvimento e a aplicação de algoritmos padronizados locais para a gestão do arrefecimento induzido. Estes devem prestar especial atenção aos efeitos colaterais da indução da hipotermia terapêutica (tremores, infecções, distúrbios eletrolíticos, arritmias cardíacas) e ao uso controlada da hipotermia lenta (0,1-0,2°C/h). O ideal da temperatura deve servir para manter a PIC abaixo de 20-25 mmHg e tanto quanto possível deve-se evitar que esta seja <35°C. A duração do arrefecimento deve ser individualizada e pode ser necessário mante-lo por mais do que 48 horas, até que à resolução do edema cerebral e da hipertensão intracraniana. Os doentes com elevada hipertensão intracraniana refratária, com TCE focal (contusões hemorrágicas) podem responder melhor à hipotermia induzida leve do que aqueles com lesão difusa. É necessária a realização de mais ensaios clínicos randomizados que avaliem o impacto da hipotermia induzida leve em adultos vítimas de TCE com pressão intracraniana elevada. Todavia, com base nas evidências disponíveis, os autores recomendam o uso da hipotermia induzida leve como neuroprotetor profilático numa fase precoce do trauma cerebral.
Implicações práticas	A hipotermia induzida deve ser leve entre 32-35°C, sendo esta eficaz na redução da PIC elevada, assumindo-se como um agente terapêutico válido. A duração do arrefecimento deve ser individualizada, havendo a necessidade de o manter por mais do que 48 horas, até à resolução do edema cerebral e da hipertensão intracraniana.

4. Discussão dos resultados

Tendo em conta os quatro estudos do *corpus* amostral, há evidências que demonstram que o tratamento com hipotermia terapêutica em adultos, vítimas de TCE resulta em taxas significativamente reduzidas de mortalidade, redução do estado vegetativo e de incapacidades, a longo prazo. Importa, no entanto, referir que, segundo Crossley et al. (2014), ainda não há provas evidentes que indiquem que os doentes tratados com hipotermia terapêutica têm um risco aumentado de pneumonia.

Os vários estudos controlados e randomizados, referidos pelos autores dos artigos analisados, e alguns observacionais de pequena dimensão, mostram que a indução de hipotermia leve a moderada reduz consistentemente a hipertensão intracraniana no TCE grave. São várias as evidências de que, no tratamento de doentes adultos vítimas de TCE grave, ocorre um maior controlo da PIC, uma melhoria da sobrevivência, bem como resultados neurológicos positivos, a longo prazo (Lu et al., 2012; Urbano et al., 2012; Sadaka et al., 2013; Crossley et al., 2014). Estes resultados estão em conformidade com Kawamura et al. (2010) e Clifton (2004), segundo os quais, a indução de hipotermia leve ou moderada no tratamento de doentes com TCE severo reduziu a PIC, tendo a mesma sido induzida como medida de neuroproteção precoce para diminuir a cascata de inflamação. Clifton (2004) concluiu que a hipotermia é um complemento útil aos barbitúricos e ao manitol para controlar a PIC elevada.

Neste contexto, Luna et al. (2011) também concluíram que, nas 24 horas, o grupo de doentes com hipotermia induzida apresentou uma diminuição da PIC. O prognóstico neurológico aos 6 meses foi melhor no grupo de doentes com hipotermia induzida, tendo sido avaliados com o recurso à Escala de Coma de Glasgow. Todavia, Lu et al. (2012) fazem referência a um estudo chinês que encontrou um resultado desfavorável após 6 meses de acompanhamento do doente vítima de TCE. Os autores referem que a hipotermia terapêutica tem efeitos protetores nos processos intracelulares, todavia, encontra-se igualmente associada a vários efeitos adversos. Por conseguinte, ressalva-se a possibilidade de em vários estudos realizados nas situações de lesão cerebral traumática e hipotermia, os resultados possam ter um impacto negativo, na medida em que os efeitos adversos decorrentes ainda não foram reconhecidos, facto este que condiciona o tratamento dos efeitos fisiológicos (Sadaka et al., 2013). A hipotermia inibe a função de neutrófilos e macrófagos, suprimindo a resposta inflamatória e inibindo a libertação de citocinas pró-

inflamatórias, o que pode contribuir para os efeitos neuroprotetores, porém existe um aumento do risco de infecções (Sadaka et al., 2013).

A duração do arrefecimento da HT foi um aspeto específico, passível de ser associado a uma diminuição da mortalidade (Crossley et al., 2014), todavia ainda com a necessidade de estudos de maiores dimensões e elevada qualidade, para que se possam comprovar os reais benefícios na diminuição da mortalidade de adultos vítimas de TCE. Os resultados de estudos menores sugerem que existe um risco de morte inferior quando a hipotermia terapêutica é mantida por mais de 48 horas com temperaturas entre 32-35°C. Contudo, verificou-se que a grau de hipotermia e a taxa de reaquecimento não influenciaram a mortalidade. Os estudos realizados com hipotermia ligeira ou moderada (32-35°C) verificaram diminuição dos efeitos colaterais (Araújo, 2011). Outra conclusão a que chegaram foi que a utilização de hipotermia ligeira ou moderada tinha maiores benefícios comparativamente à hipotermia profunda, que era usada anteriormente (Polderman, 2009).

Sadaka et al. (2013) referem que outros estudos com uma amostra maior de ensaios de maior qualidade chegaram a conclusões análogas, nomeadamente: não há *corpus* de evidência que comprove um benefício real da hipotermia terapêutica. Os estudos que encontraram benefícios com a indução da hipotermia terapêutica são de pequena dimensão amostral e fraca qualidade. Importa, assim, salientar que os ensaios de maior qualidade não verificaram uma diminuição da mortalidade nos doentes submetidos à hipotermia. Deste modo, pode dizer-se que os ensaios de menor qualidade, analisados conjuntamente com os de maior dimensão e qualidade, enviesam o resultado. Assim, depreende-se que o recurso à hipotermia terapêutica deve ser recomendado unicamente em contexto de investigação e de ensaios de qualidade alta. Crossley et al. (2014) referem que a maioria dos ensaios, *corpus* de amostral da sua revisão sistemática da literatura, era de baixa qualidade, sugerindo uma superestimação da eficácia do tratamento do TCE com recurso à hipotermia.

Assim, os autores são unânimes ao sugerirem a realização de ensaios e de estudos controlados, de alta qualidade, acerca da eficácia da hipotermia terapêutica intra-hospitalar na redução da morbilidade e mortalidade do adulto vítima de TCE.

Os resultados dos grandes estudos multicêntricos, que avaliaram o efeito da hipotermia terapêutica no tratamento da PIC, encontraram evidências de que a hipotermia terapêutica deve ser incluída como uma opção terapêutica para o controlo da PIC em doentes com TCE graves. Contudo, Sadaka et al. (2013) referem que a questão mais desafiadora consiste no facto de se saber rigorosamente os resultados do controlo da PIC durante o reaquecimento. Deste modo, estes autores sugerem que o reaquecimento apenas

deve ser considerado se a PIC for estável (<20 mmHg) há pelo menos 48 horas e não que deve ultrapassar os 0,25°C por hora.

Dos estudos analisados, infere-se ser possível que a hipotermia terapêutica tenha algum grau de proteção cerebral. Porém, os seus benefícios podem estar a ser mascarados pelos efeitos colaterais da mesma e pela complexa patologia do politraumatizado. (Sadaka et al. (2013).

Importa também salientar que, de acordo com Urbano et al. (2012), tendo em conta as evidências clínicas disponíveis, deve proceder-se ao desenvolvimento e à aplicação de algoritmos padronizados locais para a gestão do arrefecimento induzido, considerando sempre os efeitos colaterais da indução da hipotermia terapêutica (tremores, infeções, desequilíbrios eletrolíticos, arritmias cardíacas), bem como se deve dar especial atenção ao uso controlado da hipotermia através de um arrefecimento lento (0,1-0,2°C/h). Assim, Urbano et al. (2012) consideram que o ideal da temperatura deve servir para manter a PIC abaixo de 20-25 mmHg e, tanto quanto possível, evitar que a temperatura seja <35°C. Neste âmbito, também se constatou que a duração do arrefecimento deve ser individualizado e pode precisar de ser mantido por mais do que 48 horas, até à resolução do edema cerebral e da hipertensão intracraniana.

Urbano et al. (2012) verificaram que os doentes com elevada hipertensão intracraniana refratária, com TCE focal (contusões hemorrágicas) podem responder melhor à hipotermia induzida leve do que aqueles com lesão difusa. Todavia, como é unânime aos outros autores, referem a necessidade de realização de mais ensaios clínicos randomizados de modo a poder-se avaliar o impacto da hipotermia induzida leve em adultos vítimas de TCE com PIC elevada. Porém, com base nas evidências disponíveis, os autores recomendam o uso da hipotermia induzida leve como neuroprotetor profilático numa fase precoce do trauma cerebral.

Termina-se com a referência às limitações do presente estudo, destacando-se o facto de não ter sido possível realizar metanálise. Salienta-se que o seu planeamento foi delineado no início da revisão sistemática, contudo, após todo o processo de seleção dos estudos, não foi possível incluir RCT's, obtendo-se assim apenas revisões sistemáticas que são recomendadas como metodologia de referência para síntese da evidência produzida pelos estudos primários. Perante esta situação e tendo a noção de que toda a estratégia de pesquisa teria de ser reformulada, não foi possível efetuar-la por questões de cumprimento de prazos académicos.

Apesar destas limitações, os estudos incluídos são revisões sistemáticas de boa qualidade o que permitiu um aprofundamento e síntese de conhecimentos sobre a

hipotermia terapêutica em doentes adultos com TCE, com possíveis implicações na prática clínica futura.

5. Conclusão

O TCE é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade ao longo da vida, por ano 1,7 milhões de pessoas, em todo o mundo, são vítimas de TCE, cerca de 75% dos doentes ficam com lesões, resultando também em números exponencialmente significativos de mortalidade (Lu et al., 2014). Mesmo que se trate de um TCE leve, os défices residuais relacionam-se com uma ampla gama de alterações funcionais a curto ou a longo prazo.

Durante a fase aguda no TCE moderado e grave, o tratamento clínico foca-se na estabilização do doente e nas tentativas de corrigir a lesão primária, bem como prevenir mais danos. Deste modo, os cuidados clínicos no TCE e a pesquisa especializada têm-se difundido.

O período pós-lesão aguda no TCE é caracterizado por vários processos fisiopatológicos que começam nos minutos após a lesão e podem durar horas a dias. Estes resultam em maiores danos neurológicos, designada de lesão secundária. Os mecanismos celulares de lesão secundária incluem as seguintes características: apoptose, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade, perturbações no metabolismo, disrupção na homeostase do cálcio, aumento de mediadores inflamatórios e de células, livre formação de radicais, danos no ADN, rompimento da barreira hemato-encefálica, interrupção da utilização de glicose cerebral e disfunção da microcirculação. Todos estes processos dependem da temperatura, sendo os mesmos agravados pela febre e inibida pela hipotermia. Além disso, o desenvolvimento de febre após o TCE está intimamente ligado à hipertensão intracraniana e desfecho negativo.

A hipotermia terapêutica reduz o metabolismo cerebral, as necessidades energéticas, as necessidades de oxigénio, a diminuição no consumo de trifosfato de adenosina, inibe a libertação de glutamato, reduz o stresse oxidativo, a peroxidação lipídica, a inflamação e o edema cerebral. Resulta na diminuição do consumo energético neuronal, com redução no consumo energético para o desempenho de atividades eletrofisiológicas, condução de estímulos nervosos, assim como uma redução do consumo relacionado com o metabolismo basal do neurónio, associado à manutenção da integridade celular. A redução do metabolismo cerebral com a hipotermia terapêutica conduz à redução do fluxo sanguíneo cerebral, o que promove uma significativa diminuição de volume do compartimento intravascular cerebral e da PIC.

Os ensaios clínicos de hipotermia e gestão de temperatura no TCE grave estão divididos em ensaios em que a hipotermia terapêutica é usada para tratar a PIC elevada e aqueles em que a hipotermia terapêutica se destina a ser um fator neuroprotetor, independentemente da PIC. Como tal, neste trabalho de revisão sistemática da literatura, procurou-se responder à seguinte questão de investigação: Qual é a eficácia da hipotermia terapêutica intra-hospitalar na redução da morbidade e mortalidade do adulto vítima de TCE?

Após a leitura e análise dos quatro artigos, que se constituíram como *corpus* da amostra, como metasíntese das suas conclusões inferiu-se que os potenciais benefícios neuroprotetores da hipotermia terapêutica, sem efeitos colaterais negativos, atestam que esta deve ser implementada como parte quotidiana de controlo e não como terapia de resgate. Enquanto se aguardam grandes estudos multicêntricos, randomizados e controlados que avaliem o efeito da hipotermia no controlo da PIC e os seus resultados como neuroprotetora, os dados disponíveis sugerem que a hipotermia terapêutica merece pelo menos uma recomendação de nível III para o tratamento do TCE refratário, como sugerem Sadaka et al. (2013), bem como as *guidelines* para a abordagem e tratamento no neurotrauma da BTF/AANS (2007), ou seja, uma evidência consequente de estudos de moderada e baixa qualidade, recomendam a sua implementação.

Conclui-se que a hipotermia terapêutica necessita ainda de mais indicações inequívocas no tratamento de adultos vítimas de TCE grave, pois como se observou na revisão da literatura, há a necessidade de mais ensaios de grande dimensão e elevada qualidade, bem como de outros contextos clínicos para aferir os resultados terapêuticos. Chegou-se a esta conclusão através da análise de artigos que demonstram que a evidência científica em modelos doentes adultos com TCE ainda é muito recente e necessita de ser mais estudada. Os artigos analisados mostram que os benefícios da hipotermia terapêutica em adultos, vítimas de TCE são ainda incertos e alvo de grande debate entre os especialistas. Assim, torna-se um assunto prioritário na investigação clínica, que requer a realização de mais metanálises e ensaios clínicos, para que se possam atualizar as recomendações referentes à aplicação da hipotermia terapêutica no TCE.

Estando ainda longe de reunir consenso, a hipotermia terapêutica no âmbito do TCE permanece como alvo de investigação entre a comunidade científica, como o demonstrou a análise dos resultados do *corpus* amostral deste estudo. Deste modo, sugere-se que se acompanhe a evolução da literatura específica, baseando-se a prática clínica nas evidências científicas atualmente disponíveis.

Referências Bibliográficas

- Abella, B.S.; Rhee, J.W. & Huang, K.N. (2008). Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation*; 64(2):181-186.
- Adelson, P.D.; Ragheb, J.; Muizelarr, J.P. et al. (2005). Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery*; 56: 740-754.
- Adelson, P.; Gadkary, C.; Signori, D.F. (2004). Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Systematic Reviews*: CD001048.
- Araújo, R.M.M. (2011). *Hipotermia Terapêutica. Evidência científica no neurotrauma*. [Dissertação de Mestrado]. Porto: Universidade do Porto. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Acedido em: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62323/2/Tese%20de%20Mestrado%20%20Final.pdf>.
- Ascensão, R.; Julião M.; Fareleira F.; Carneiro, A.V. (2009). Manual de Prescrição Farmacológica Racional: 27-27; 33-37.
- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons et al. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic injury. *J Neurotrauma*. 24 (Suppl 1): S21-S25.
- Bratton, S.L.; Chestnut, R.M.; Ghajar, J. et al. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, (24): 37-44.
- Buehler, A.M.; Figueiró, M.; Moreira, F.R.; Sasse, A.; Cavalcanti, A.B. & Berwanger, O. (2013). *Diretrizes metodológicas. Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos diagnósticos de Acuráci*. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Acedido: http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/dbrs_Diagn_v_final.pdf.
- Clifton, G.L. (2004). Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Curr Opin Crit Care*; 10: 116-119.

- Clifton, G.L; Miller, ER; Choi, S.C; Levin, H.S; McCauley, S; Smith, K.R.Jr; Muizelaar, J.P; Wagner, F.C.Jr; Marion, D.W; Luerksen, T.G; Chesnut, R.M; Schwartz, M. (2001). Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N. Engl. J. Med*: 344:556–563.
- Crossley, S.; Reid, J.; McLatchie, R.; Hayton, J.; Clark, C.; McDougall, M. & Andrew, P. (2014). A Systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Critical Care*. Doi: 10.1186/cc13835.
- Feitosa-Filho, G.S.; Penna, J.P.; Guimarães, H.P. & Lopes (2009). Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspectos práticos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, vol. 21, n.º1. Acedido em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2009000100010.
- Fortin, M. F. (2009). *O Processo de Investigação: da concepção à realização*. Loures: Lusociência.
- Guluma, K.; Liu, L. & Hemmen T. (2010). Therapeutic Hypothermia is associated with a decrease in urine output in acute stroke patients. *Resuscitation*; 81(12): 1642-1647.
- Hayashi, S.; Takayasu, M.; Inao, S. & Oshida, J. (2005). Balance of risk of therapeutic Hypothermia. *Acta Neurochir*, Suppl 95: 269-272.
- Higgins, J.P.T. & Green, S. (2008). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 Melbourne: The Cochrane Collaboration*. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.
- Hyder, A.A.; Wunderlich, C.A.; Puvananchandra, P.; Gururaj, G. & Kobunsiyi, O.C. (2007). The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *Neuro Rehabilitation*, v. 22, 5: 341-353.
- Jiang, J.Y. & Yang, X.F. (2007). Current status of cerebral protection with mild-to-moderate hypothermia after traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*.; 13: 153-5.
- Kawamura, S.; Suzuki, A.; Hadeishi, H. et al. (2010). Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Neurochir*, 142: 1117-1121.
- Kim, F. & Carlbom, D. (2009). *Hipotermia terapêutica para el paro cardíaco: sí, podemos*. Acedido em: <http://www.revespcardiol.org/es/hipotermia-terapeutica-el-paro-cardiaco/articulo/13139309/>.

- Kochanek, P.M.; Drabek, T. & Tisherman, S.A. (2009). Therapeutic Hypothermia: The Safar Vision. *Journal of Neurotrauma*. 26: 417-420.
- Kramer, C.; Freeman, W.D.; Larson, J.S.; Hoffman-Snyder, C.; Wellik, K.E.; Demaerschalk, B.M. & Wingerchuk, D.M. (2012). Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury: a critically appraised topic. *Neurologist*; 18(3): 173-177.
- Lewis, M.E.; Al-Khalidi, A.H.; Townend, J.N. et al. (2002). The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 39: 102-108.
- Liou, A.K.; Clark, R.S. & Henshall, D.C. (2003). To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: A review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog. Neurobiol.*: 69:103-142.
- Lu, J. (2012). Mortality from traumatic brain injury. *Acta Neurochir* . 95: 281-285.
- Tagliaferri, F.; Compagnone, C.; Korsic, M.; Servadei, F. & Kraus, J. (2006). A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir.*; 148: 255-268.
- Luna, A.H. ; Pérez, H.R.L. ; González, J.E.E. Alejo, J.C. et al. (2011). Hipotermia inducida leve en el tratamiento de la hipertensión endocraneana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo. *Revista da Associação Mexicana*. Vol. XXV, 3: 124-130.
- Maia, B.G.; Paula, F.R.P.; Cotta, G.D.; Cota, M.S.L.; Públio, P.G.; Oliveira, H. & Oliveira, T.A. (2013). Perfil Clínico-Epidemiológico das Ocorrências de Traumatismo Cranioencefálico. *Revista Neurociência*. Acedido em <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2013/RN2101/original2101/786original.pdf>.
- Marmarou A. (2007). A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus*. 5, Vol. 22.
- McIntyre, L.A.; Fergusson, D.A.; He´bert, P.C.; Moher, D.M. & Hutchison, J.S. (2013). Prolonged Therapeutic Hypothermia After Traumatic Brain Injury in Adults. A Systematic Review. *JAMA*, Vol. 289, 22: 2992-2999.
- Mechem, C.C. & Danzl, D.F. (2012). *Accidental hypothermia in adults. Up To Date*. Acedido em: www.uptodate.com/online.
- Miñambres, E.; Holanda, S.; Artigas, MJ. & Borregán, JC. (2008). Hipotermia terapêutica en pacientes neurocríticos. *Medicina Intensiva*; Vol. 32: 227-235.

- Oliveira, E., Lavrador, J. P., Santos, M. M., & Lobo Antunes, J. (2012). Traumatismo crânio-encefálico: abordagem integrada. *Acta Médica Portuguesa*, 25(3): 179-192
- Peterson, K.; Carson, S. & Carney, N. (2008). Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systemic review and meta-analysis. *Journal of Neurotrauma*. 25: 62-71.
- Pinto, S.T. (2012). *Hipotermia Terapêutica na Paragem Cárdio-Respiratória*. [Dissertação de Mestrado]. Porto: Universidade do Porto. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Acedido em: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/66064/2/92918.pdf>.
- Polderman, K.H. & Herold, I. (2009). Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects and cooling methods. *Crit Care Med.*; 37: 1101-1120.
- Polderman, K.H. (2009). Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 7 (suppl.); Vol. 37:186-202.
- Puri, s.k. (2003). Cerebral edema and its management. *MJAFI*. 59: 326-331.
- Reilly, P. & Bullock, R. (2009). *Head injury: Pathophysiology and Management*. London: Hodder Arnold.
- Roque, A.; Bugalho, A. & Carneiro, A.V. (2007). Manual de elaboração, disseminação e implementação de normas de orientação clínica: 50-54.
- Rovengo, M.; Soto, P.A.; Sáez, J.C. & von Bernhardt, R. (2012). Mecanismos biológicos involucrados en la propagación del daño en el traumatismo encéfalo craneano. *Med. Intensiva*, vol. 36, 1. Acedido em: <http://www.scielo.org.za/scieloOrg/php/similar.php?lang=pt&text=Secondary%20injury%20in%20traumatic%20brain%20injury%20patients%20a%20prospective%20study>.
- Santiago, G.P. & Moraes, T.M. (2008). O potencial da hipotermia terapêutica no tratamento do paciente crítico. *O mundo da saúde*. V.1. 32: 74-78.
- Siqueira, V.J.; Taha, M.O. & Fagundes, D.J. (2010). Estudo funcional e morfológico da hipotermia sistêmica ou tópica no fígado de cães. *Acta Cirúrgica Bras*; 20(2): 187-193.
- Souza, J.E. (2013). Hipotermia terapêutica pós reanimação cardiorrespiratória: uma revisão bibliográfica. *Revista Recien.*; 3(8): 24-34.

- Stocchetti, N.; Maas, A.I.; Chieregato, A. & van der Plas, A.A. (2005). Hyperventilation in head injury: a review. *Chest*; 127(5): 1812-1827.
- Tagliaferri, F.; Compagnone, C.; Korsic, M.; Servadei, F. & Kraus, J. (2006). A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*, 148:255-68.
- Urbano, L.A. & Oddo, M. (2012). Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*; Vol. 12: 580-591
- Winn, H.R.; Bullock, M.; Hovda, D.; Shahlaie, K.; Zwienenberg-Lee, M.; Muizelaar, J., et al. (2011). Youmans Neurological Surgery: Chapter 331 – Clinical Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Elsevier Saunders*; 4: 3362-3379.

Anexos

Anexo II – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Crossley, S., et al. 2014

Identificação do estudo: **Crossley, S., Reid, J., McLatchie, R., Hayton, J., Clark, C., McDougall, M., Andrew, P. A Systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. 2014. Critical Care. Doi: 10.1186/cc13835.**

Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2			
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?	2			
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?			0	
A interpretação dos estudos é reproduzível?	2			
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?		1		
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
Quão precisos são os resultados?		1		
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
Foram considerados todos os outcomes clinicamente importantes?	2			
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?		1		

Total= 75%

Cada questão é classificada em 4 hipótese:

- resposta afirmativa = sim (codificada com 2)
- pouco claro/possivelmente (codificada com 1)
- resposta negativa = não (codificada com 0)
- não aplicável

Anexo III – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Lu, J., et al. 2012

Identificação do estudo: **Lu, J., Gary, K.W., Neimeier, J.P., Ward, J., Lapane, K.L. Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury. Brain Inj. 2012;26(13-14):1523-48. doi: 10.3109/02699052.2012.722257. Review. PubMed PMID: 23163248.**

Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2			
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?	2			
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?		1		
A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?			0	
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
Quão precisos são os resultados?		1		
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
Foram considerados todos os outcomes clinicamente importantes?	2			
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?		1		

Total= 75%

Cada questão é classificada em 4 hipótese:

- resposta afirmativa = sim (codificada com 2)
- pouco claro/possivelmente (codificada com 1)
- resposta negativa = não (codificada com 0)
- não aplicável

Anexo IV – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Sadaka, F., et al. 2013

Identificação do estudo: **Sadaka, F., Veremakis, C., Lakshmanan, R., Palagiri, A. Therapeutic Hypothermia in Traumatic Brain Injury. cdn.intechopen.com. 2013.**

Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2			
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?	2			
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?	2			
A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?			0	
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
Quão precisos são os resultados?	2			
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
Foram considerados todos os outcomes clinicamente importantes?	2			
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?		1		

Total= 85%

Cada questão é classificada em 4 hipótese:

- resposta afirmativa = sim (codificada com 2)
- pouco claro/possivelmente (codificada com 1)
- resposta negativa = não (codificada com 0)
- não aplicável

Anexo V – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Urbano, L.A., et al. 2012

Identificação do estudo: **Urbano, L.A., Oddo, M., Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012 Oct; 12(5):580-91. doi: 10.1007/s11910-012-0304-5. Review. PubMed PMID: 22836524.**

Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2			
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?		1		
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?		1		
A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?	2			
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
Quão precisos são os resultados?	2			
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
Foram considerados todos os outcomes clinicamente importantes?	2			
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			

Total= 90%

Cada questão é classificada em 4 hipótese:

- resposta afirmativa = sim (codificada com 2)
- pouco claro/possivelmente (codificada com 1)
- resposta negativa = não (codificada com 0)
- não aplicável