



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA CLARISSE OLIVEIRA

***SÍNDROME PÓS-PARAGEM CARDÍACA:
FISIOPATOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS,
TERAPÊUTICOS E AVALIAÇÃO DO
PROGNÓSTICO A MÉDIO E LONGO PRAZO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTENSIVA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JORGE PIMENTEL
PROFESSOR DOUTOR ALAIN CARIOU**

SETEMBRO 2012

**SÍNDROME PÓS-PARAGEM CARDÍACA:
FISIOPATOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS,
TERAPÊUTICOS E AVALIAÇÃO DO
PROGNÓSTICO A MÉDIO E LONGO PRAZO**

Autor:

Joana Clarisse Oliveira

Afiliação:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Endereço:

Rua Nossa Senhora do Parto, nº5

3060-312 Balsas

Mail: joana.oliveira@laposte.net

Índice

Resumo	4
Abstract	6
Palavras-chave	8
Introdução	9
Objectivo	11
Caso clínico	12
Fisiopatologia da síndrome pós-paragem cardíaca	13
Aspectos Clínicos	18
Falência hemodinâmica	19
Falência neurológica	21
Outras falências de órgãos	23
Tratamentos da síndrome pós-paragem cardíaca	25
Correcção do estado hemodinâmico	27
Tratamento da causa da paragem cardíaca	31
Neuroprotecção	34
<i>Hipotermia terapêutica</i>	34
<i>Neuroprotecção farmacológica</i>	38
<i>Prevenção das agressões cerebrais secundárias de origem sistémica</i>	38
Tratamento das complicações	40
Avaliação do prognóstico	43
Avaliação clínica do prognóstico	44
Avaliação paraclínica do prognóstico	46
Processo de fim de vida	48

Evolução dos sobreviventes a médio e longo prazo	51
Mortalidade e evolução neurológica a médio prazo	51
Sequelas e qualidade de vida	53
Resolução do caso clínico	55
Conclusão	58
Agradecimentos	59
Bibliografia	60

Resumo

Introdução: A paragem cardíaca, quando surge fora de um ambiente propício ao suporte imediato de cuidados médicos especializados, mantém-se associada a uma taxa de mortalidade muito elevada. Os cuidados médicos de uma paragem cardíaca extra-hospitalar assentam numa cadeia de sobrevivência estandardizada pelas recomendações internacionais destinadas a melhorar o prognóstico.

Objectivo: Durante a fase pré-hospitalar, o objectivo é um retorno imediato a uma circulação espontânea a fim de limitar as lesões viscerais anoxo-isquémicas, nomeadamente as cerebrais. Logo que os doentes sobrevivem a esta primeira fase, é necessário desenvolver a nível hospitalar, os cuidados para lutar contra a síndrome pós-paragem cardíaca. Esta síndrome é caracterizada por um conjunto de manifestações clínicas e biológicas provocadas pela isquémia-reperusão global.

Desenvolvimento: O objectivo principal destes cuidados é, alcançar a correcção do estado de choque que constitui o elemento central desta síndrome. A disfunção hemodinâmica observada, é na maioria das vezes mista, associando um componente cardiogénico (disfunção miocárdica) a um componente periférico (disfunção vascular). Em paralelo a este suporte hemodinâmico, a identificação e o tratamento da causa da paragem cardíaca são elementos importantes. Assim, logo que existe uma suspeita de uma causa coronária, a exploração por coronariografia imediata permite uma revascularização miocárdica precoce que melhora o prognóstico. Paralelamente, o outro grande objectivo é obviamente a neuroprotecção, principalmente baseada na hipotermia terapéutica mas também na prevenção das agressões cerebrais secundárias. Até aos dias de hoje, nenhum medicamento neuroprotector fez prova de eficácia, mas numerosas investigações encontram-se em curso. Para evitar o prosseguimento de tratamentos

inúteis e ajudar o melhor possível as famílias das vítimas, a avaliação do prognóstico neurológico deve ser feita logo que possível a fim de decidir a continuação ou interrupção dos cuidados. Por último, os objectivos terapêuticos devem estar definidos a longo prazo, tendo em conta a prevenção da recidiva da paragem cardíaca e as suas sequelas.

Conclusão: Ultimamente, os cuidados pós-paragem cardíaca foram melhorados pela implementação de novos meios terapêuticos. Este último elo da cadeia de sobrevivência deve contribuir para o aumento da taxa de sobrevivência, e limitar o risco de sequelas. Neste domínio, numerosos trabalhos de investigação estão em curso, nomeadamente no domínio da neuroprotecção.

Abstract

Introduction: Cardiac arrest remains associated with a high mortality, when occurring outside of a favorable environment for immediate specialized care. The management of out-of-hospital cardiac arrest is based on a chain of survival standardized by international recommendations in order to improve the prognosis.

Objectives: During the out-of-hospital phase, the objective is to quickly achieve the return of spontaneous circulation to limit anoxic-ischemic organ damage, including neurological damage. When patients survive to this first phase, it is necessary to develop special hospital procedures to fight against the post-cardiac arrest syndrome. This syndrome is characterized by a set of clinical and biological manifestations related to the phenomenon of global ischemia-reperfusion.

Development: The main goal of treatment is to achieve the correction of the cardio-circulatory dysfunction which is the main component of this syndrome. The hemodynamic dysfunction is oftentimes a mixed dysfunction including a cardiogenic component (myocardial dysfunction) and a peripheral component (vascular dysfunction). At the same time, highlighting and treating the cause of cardiac arrest are important elements. Thus, when a coronary cause of cardiac arrest is suspected, immediate angiographic exploration allows an early percutaneous coronary revascularization which improves the prognosis. The other major objective is obviously the neuroprotection, mainly based on therapeutic hypothermia but also on the prevention of secondary cerebral damages. Up to now, no neuroprotective drug has proved its efficiency but many researches are ongoing. To avoid further unnecessary treatments and better assist the victim's families, the evaluation of neurological prognosis should be done as soon as possible in order to decide the continuation or

discontinuation of treatment. Finally, therapeutic goals must be defined for a long term outcome, taking into account the prevention of recurrence of cardiac arrest and sequelae.

Conclusion: Ultimately, post-cardiac arrest management has been improved by the implementation of new hospital therapeutic means. This last link in the chain of survival should contribute to increase the survival rate and limit the risk of sequelae. In this field, numerous research projects are underway, particularly about neuroprotection.

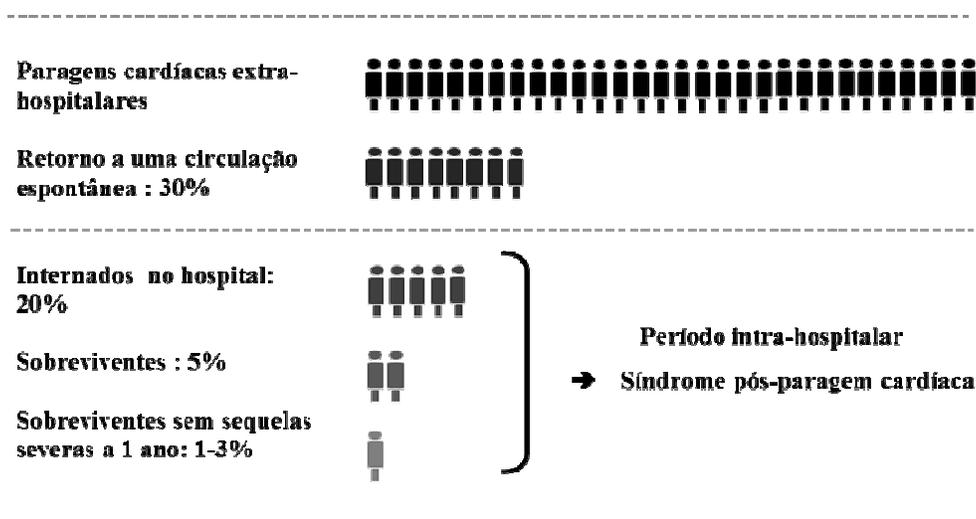
Palavras-chave

Paragem cardíaca, reanimação, síndrome de isquémia-reperfusão, hipotermia terapêutica, choque, avaliação neurológica.

Introdução

A paragem cardíaca constitui uma das problemáticas de maior importância da saúde pública, tanto pela sua incidência como pelo seu prognóstico que ainda se encontra péssimo. Actualmente, a Europa verifica cerca de 38 novos casos de paragem cardíaca extra-hospitalar por 100.000 habitantes e por ano [1]. Infelizmente, entre as vítimas de paragem cardíaca secorridas por uma equipa pré-hospitalar, muito poucas sobreviverão com ligeiras ou nenhuma sequelas, como ilustrado na figura 1.

Figura 1 - Sobrevivência na paragem cardíaca extra-hospitalar em função da fase de intervenção dos cuidados



Numerosos estudos mostraram que o tempo de interrupção total da circulação, ou “*no-flow*” (duração entre o momento da paragem cardíaca e o início da reanimação cardio-pulmonar) e o tempo de perfusão parcial, ou “*low-flow*” (duração entre o início da reanimação cardio-pulmonar e o retorno a uma circulação espontânea) influenciavam fortemente o prognóstico dos doentes reanimados [2, 3]. Assim, considerou-se por muito tempo que o

prognóstico da paragem cardíaca estava exclusivamente baseado na duração de “*no-flow*” e de “*low-flow*”.

No entanto, nos anos 80, Negovsky é o primeiro a descrever a existência de um “síndrome pós-ressuscitação”, tendo sido considerado desde então como uma entidade nosológica por si só, identificável nos doentes que puderam ser reanimados e admitidos em reanimação [4]. Este síndrome, principalmente composto de uma disfunção miocárdica causando um choque cardiogénico, de um estado inflamatório sistémico e de danos cerebrais evolutivos, pode levar, em função da sua intensidade, a uma falência multi-orgânica e à morte precoce. Este síndrome é igualmente susceptível de aumentar as sequelas neurológicas a médio e longo prazo. A evolução dos conhecimentos sobre a síndrome pós-paragem cardíaca deixa, no entanto, esperar o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos visando a reduzir as suas consequências.

Assim, o desafio actual não é unicamente o de melhorar os cuidados pré-hospitalares, mas também o de desenvolver o suporte hospitalar da síndrome pós-paragem cardíaca a fim de melhorar o prognóstico das vítimas.

Objectivo

O objectivo do trabalho é de apresentar os desenvolvimentos mais recentes na prestação de cuidados hospitalares após uma paragem cardíaca reanimada com sucesso. A fim de abordar as diferentes problemáticas, o trabalho propõe-se de resolver um caso clínico a luz dos conhecimentos científicos actuais disponíveis na literatura.

Caso clínico

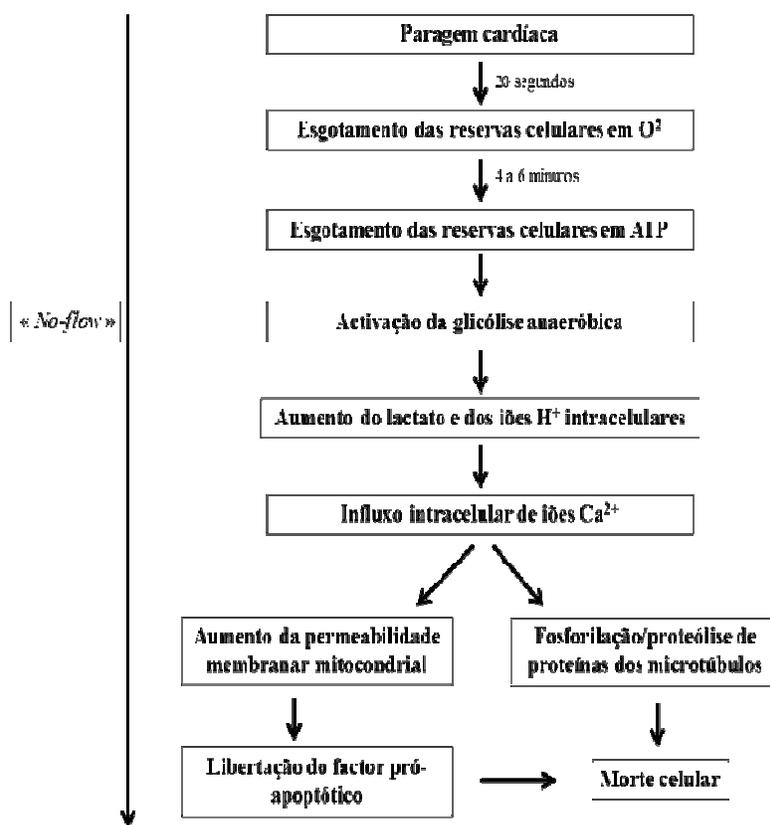
Um doente do sexo masculino, com 35 anos de idade, apresentou aquando de um jantar num restaurante, uma paragem cardio-respiratória. Sem que houvesse qualquer pródromo, o doente tornou-se brutalmente dispnéico antes de tombar no chão. De acordo com a sua esposa, o doente não apresentava nenhum antecedente pessoal ou familiar em particular, e não tomava nenhuma medicação. Uma massagem cardíaca externa foi iniciada após cerca de 2 minutos, pelas testemunhas presentes. À chegada dos socorros (bombeiros e INEM), a análise do ritmo cardíaco mostrou uma fibrilhação ventricular. No total, 4 choques eléctricos externos e 10 mg de adrenalina, associados a uma intubação orotraqueal e a uma ventilação ao balão, foram necessários para permitir um retorno a uma circulação espontânea, obtida em 15 minutos. O electrocardiograma (ECG) pós retorno a uma circulação espontânea mostrou um ritmo sinusal, um eixo normal, um bloqueio do ramo direito, e distúrbios da repolarização com um supradesnivelamento do segmento ST em V3-V4. Nos primeiros minutos, o doente não apresentou sinais de acordo. Tinha, nessa altura, um *score* na escala de Glasgow de 3 e reflexos fotomotores presentes.

Apesar do sucesso das medidas iniciais de reanimação, a que perigos este doente estará exposto? Qual é o suporte a curto, médio e longo prazo, mais adequado a este doente? Para responder a estas perguntas, observemos as informações fornecidas pela literatura científica sobre o assunto.

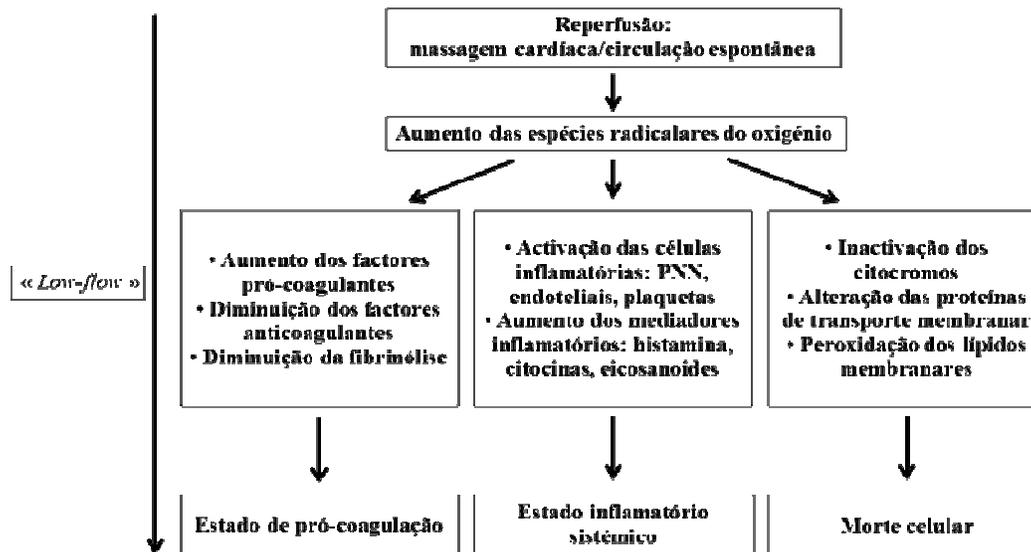
Fisiopatologia da síndrome pós-paragem cardíaca

Bem que a fisiopatologia da síndrome pós-paragem cardíaca seja complexa e com bastantes domínios por esclarecer, esta baseia-se em fenómenos que resultam da isquémia-reperusão afectando todo o organismo. As primeiras lesões celulares derivam da isquémia durante a fase de “no-flow”, cujo mecanismo encontra-se resumido na figura 2. Depois, durante a fase de “low-flow” e logo após o retorno a uma circulação espontânea, a reperusão tissular leva a uma agravação secundária destas lesões, cujo mecanismo está resumido na figura 3.

Figura 2 – Fisiopatologia do fenómeno de isquémia-reperusão durante a fase de «no-flow»



ATP – Adenosina-Trifosfato

Figura 3 – Fisiopatologia do fenómeno de isquémia-reperusão durante a fase de « *low-flow* »

PNN Polinucleares Neutrófilos

- A quebra nos recursos de oxigénio (O_2), durante a fase de isquémia, irá perturbar a produção energética da célula, principalmente de adenosina trifosfato (ATP), necessária à sua integridade e funcionamento. Na verdade, o sistema de produção do ATP (incluindo a glicólise aeróbica, o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa) é inibido pela diminuição da fosforilação oxidativa, já que o complexo IV requer O_2 como aceitador final de electrões. Isso leva a uma activação da glicólise anaeróbica como via de produção de energia, e portanto, a uma acumulação de lactato e de iões hidrogénio (H^+) na célula. Esta sobrecarga celular de iões H^+ activa o transportador de membrana Na^+/H^+ conduzindo a um aumento celular de Na^+ que por sua vez activa o transportador de membrana Na^+/Ca^{2+} conduzindo a um aumento celular (citossólico e mitocondrial) de Ca^{2+} . A sobrecarga cálcica mitocondrial provoca um aumento da permeabilidade da membrana interna da mitocôndria permitindo a libertação de factores inductores da apoptose, como o citocromo C. Além disso, a sobrecarga cálcica celular provoca uma fosforilação e uma proteólise das proteínas constituindo e estabilizando

os microtúbulos do citoesqueleto da célula levando à sua destruição e, portanto, ao processo de morte celular.

- Aquando da reperfusão, o ganho celular de O₂ de forma brutal e em grandes quantidades, conduzirá à produção de espécies reactivas de oxigénio como o anião superóxido (O₂⁻), o peróxido de hidrogénio (H₂O₂), e o radical hidróxilo (HO) pela cadeia respiratória mitocondrial devido ao seu dano durante a fase de isquémia [5]. Estas espécies reactivas do oxigénio irão alterar a estrutura das membranas celulares inactivando os citocromos, alterando as proteínas de transporte de membrana e peroxidando os lípidos membranares levando à morte celular. Esta associação entre espécies reactivas do oxigénio e morte celular na paragem cardíaca, foi mostrada *in vitro* por Huet et al. [6], que avaliaram a quantidade destas espécies reactivas, a actividade antioxidante e a mortalidade das células endoteliais expostas ao plasma de doentes que sobreviveram a uma paragem cardíaca.

Além disso, as espécies reactivas de oxigénio são responsáveis por uma activação da resposta inflamatória sistémica, que é por sua vez responsável por uma amplificação das lesões celulares ao induzir o quimiotactismo, a adesão, a activação e a migração transendotelial dos polinucleares neutrófilos por vias complexas de sinalização, ainda parcialmente desconhecidas. Assim, os estudos baseados em modelos de isquémia-reperfusão mostram que as espécies reactivas de oxigénio activam a fosfolipase A2, responsável pela síntese do factor activador de plaquetas (PAF) e dos metabólitos do ácido araquidónico, que são por sua vez responsáveis pelo aumento da expressão das moléculas de adesão dos polinucleares neutrófilos (beta-2 integrinas, L-selectina) e das células endoteliais e plaquetas (P-selectina, L-selectina, ICAM-1, VCAM-1), potencializando a sua adesão e portanto a sua activação [7]. As espécies reactivas do oxigénio também activam o sistema do complemento, nomeadamente o seu quinto componente, responsável pelo quimiotactismo dos polinucleares

neutrófilos e pela indução e secreção de mediadores inflamatórios (histamina, citocinas, eicosanóides, espécies reactivas de oxigénio) pelas células da inflamação [8]. A activação dos mediadores e das células inflamatórias auto mantém-se e amplificam-se em cascata, levando a um importante estado inflamatório sistémico.

Na prática, este perfil inflamatório é encontrado em doentes vítimas de paragem cardíaca nos quais a reanimação inicial permitiu obter um retorno a uma actividade circulatória espontânea. No estudo de Adrie et al. [9], um aumento muito significativo das citocinas e dos receptores solúveis plasmáticos, foi observado logo após a admissão dos doentes cuja reanimação permitiu um retorno a uma circulação espontânea após uma paragem cardíaca. Este aumento foi maior nos não-sobreviventes que nos sobreviventes. A taxa de determinadas citocinas, como a IL-6 e o receptor solúvel do TNF (tipo II), estava intimamente relacionada à lactacidemia, o que faz sugerir uma estreita relação entre isquémia-reperfusão, por um lado, e resposta inflamatória por outro. Diversos estudos clínicos testemunham igualmente em favor da existência de uma reacção inflamatória nos doentes vítimas de paragem cardíaca, apresentando um aumento nos níveis das moléculas de adesão intercelular solúveis de tipo 1 (ICAM-1), das moléculas de adesão vasos-células de tipo 1 (VCAM-1) e selectinas solúveis plasmáticas de tipo P (plaquetas) e E (endotélio) [10,11,12].

Importantes distúrbios na coagulação combinam-se à inflamação sistémica, um potencializando o outro e vice-versa. Enquanto que as citocinas inflamatórias favorecem um estado de pró-coagulação, ao aumentar o factor tissular, o fibrinogénio, e a sensibilidade das plaquetas à trombina, e ao diminuir os factores anticoagulantes como a trombomodulina, a proteína C, e a proteína S, a trombina vai por sua vez aumentar a expressão das selectinas endoteliais e favorizar o quimiotactismo dos polinucleares neutrófilos levando a um efeito pró-inflamatório, como mostrado nos estudos baseados em modelos experimentais [13]. Estes distúrbios na coagulação são efectivamente encontrados em doentes vítimas de paragem

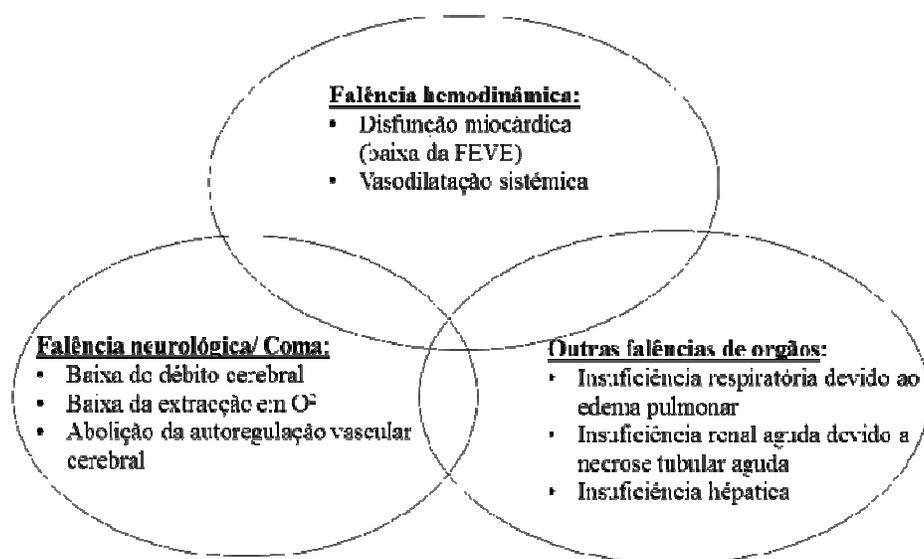
cardíaca como relevado nos estudos cujas dosagens plasmáticas mostram os complexos trombina/antitrombina, que são marcadores da activação da coagulação, elevados, enquanto os factores anticoagulantes como a antitrombina, a proteína C, e a proteína S, são reduzidos. Nota-se também uma inibição da fibrinólise com um aumento do inibidor do activador do plasminogénio 1 [14,15]. A inflamação responsável pelo aumento da permeabilidade capilar e do sequestro dos polinucleares neutrófilos ao nível dos diferentes órgãos, assim como os distúrbios de coagulação responsáveis de micro-tromboses, explicam os aspectos clínicos da síndrome pós-paragem cardíaca e podem levar à falência multi-orgânica.

Finalmente, as lesões causadas pelas espécies radicalares do oxigénio, pela inflamação, e pelos distúrbios da coagulação, evoluem até 72 horas (h) após o retorno a uma circulação espontânea, o que deixa uma margem de tempo para implementar as terapêuticas no objectivo de reduzir estas lesões.

Aspectos Clínicos

A nível clínico, a síndrome pós-paragem cardíaca está bem descrita, fazendo objecto de um consenso internacional [16]. As lesões de isquémia-reperusão afectam todos os tecidos e órgãos, nomeadamente o coração e o cérebro, e são principalmente responsáveis do estado clínico e do prognóstico vital. Inicialmente (até 72h), a síndrome pós-paragem cardíaca é principalmente constituída por uma falência hemodinâmica transitória, causada por um lado por uma disfunção miocárdica, e por outro por uma vasodilatação. Posteriormente, o quadro clínico é regido por distúrbios neurológicos de origem anoxo-isquémica, por vezes exacerbados pelos distúrbios hemodinâmicos de reperusão. Finalmente, outros danos orgânicos, tais como distúrbios respiratórios, insuficiência renal ou insuficiência hepática, podem suplementar o quadro clínico e agravar o prognóstico vital. A gravidade do quadro clínico da síndrome pós-paragem cardíaca é geralmente proporcional à duração e à dificuldade de reanimação cardio-respiratória. Os diferentes aspectos clínicos da síndrome pós-paragem cardíaca são resumidos na figura 4.

Figura 4 – Aspectos clínicos do síndrome pós-paragem cardíaca



FEVE – Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo

Falência hemodinâmica

A nível cardíaco, as lesões de isquémia-reperfusão são responsáveis por uma disfunção sistólica e diastólica, das células do miocárdio. O perfil hemodinâmico pós-paragem cardíaca foi caracterizado em animais [17], mas especialmente no Homem pelo estudo de Laurent et al. [18]. Nesta série de 148 doentes que sofreram uma paragem cardíaca com um retorno a uma circulação espontânea, todos usufruíram de uma coronarografia à sua chegada no serviço de reanimação, que mostrou uma diminuição da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo angiográfica em todos os doentes independentemente da presença ou não de uma etiologia coronária. Neste grupo, 73 doentes (49%) beneficiaram de uma exploração hemodinâmica invasiva por cateterização da artéria pulmonar devido ao facto de estes desenvolverem uma instabilidade hemodinâmica necessitando a perfusão de fármacos vasopressivos. A instabilidade hemodinâmica era mais frequente nos doentes com oclusão coronária como causa de paragem cardíaca ou com uma duração prolongada das manobras de reanimação. O aparecimento da instabilidade é retardado, em média, 8h após o início da reanimação, e o retorno a uma hemodinâmica normal é alcançado após 72h (o índice cardíaco era de 2.1l/min/m² às 8h, de 3.2l/min/m² às 24h, e de 3.7l/min/m² às 72h). A persistência de um índice cardíaco baixo após 24h estava associada a uma ocorrência mais precoce da morte. Mais importante ainda, esta disfunção miocárdica existia mesmo na ausência de lesão coronária, mas, era transitória, regredindo em cerca de 48h nos sobreviventes. Estes dois elementos apontam para uma sideração miocárdica. Como mencionado anteriormente, a disfunção miocárdica está correlacionada à duração e à dificuldade da reanimação cardio-respiratória. Assim, no estudo de Chang et al. [19], a diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo, medida através da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo, é, em parte, associada a um período superior a 20 min de reanimação cardio-pulmonar, ao uso da desfibrilhação e ao uso de mais de 5 mg de adrenalina.

No entanto, esta disfunção miocárdica não é a única responsável pela falência hemodinâmica. Na verdade, a insuficiência circulatória tem provavelmente, por outro lado, um componente periférico devido ao estado inflamatório sistémico responsável de uma vasodilatação global. Laurent e a sua equipa, mostraram em favor desta hipótese, que existia uma regressão da falência miocárdica em menos de 48h, enquanto que os vasopressores deviam frequentemente ser mantidos até 72h em associação com uma necessidade de preenchimento vascular importante para manter as pressões de preenchimento correctas. Finalmente, o componente periférico da falência hemodinâmica poderia também ser causado por uma insuficiência suprarenal relativa, cujo aumento insuficiente de cortisol em relação ao estado de stress da paragem cardíaca não permite um aumento suficiente da sensibilidade dos receptores periféricos para as aminas vaso-activas. No estudo de Hekimian et al. [20], os níveis de cortisolémia nos doentes reanimados depois de uma paragem cardíaca, eram menores em doentes morrendo precocemente de um estado de choque que nos doentes sobrevivendo ou morrendo tardiamente de uma falência neurológica, sugerindo uma insuficiência suprarenal neste grupo de doentes. No entanto, a existência de uma insuficiência suprarenal relativa não é diferente entre os diferentes grupos e não está correlacionada com os marcadores habituais de gravidade. Da mesma forma, o estudo de Pene et al. [21], não mostra nenhuma diferença na proporção de insuficiência suprarenal nos doentes com ou sem estado de choque. No entanto, nos doentes apresentando um estado de choque, a insuficiência suprarenal estava associada a um aumento da mortalidade. Bem que outros estudos sejam necessários, a insuficiência suprarenal poderia desempenhar um papel importante nas perturbações hemodinâmicas observadas ao longo da síndrome pós-paragem cardíaca.

Falência neurológica

A nível clínico, a isquémia cerebral global, causada pela interrupção da circulação vascular, é responsável do coma, estado em que se encontra a grande maioria dos doentes após o retorno a uma circulação espontânea. Os distúrbios da vigília e da consciência são muitas vezes avaliados pela escala de Glasgow, apresentada na figura 5.

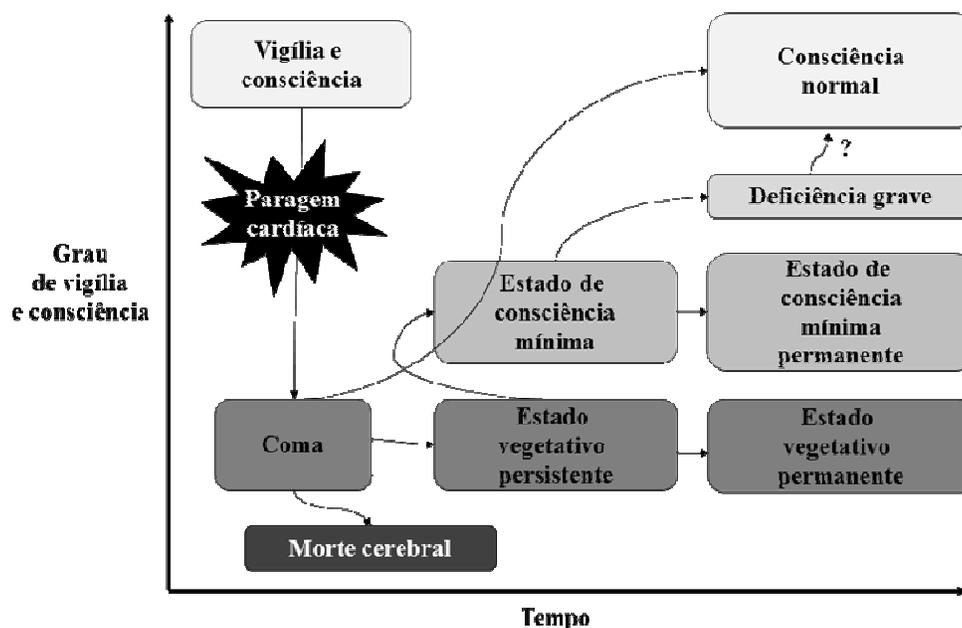
Figura 5 – Escala de Glasglow

Resposta motora	
Obedece as ordens	6
Orientada à dor	5
Movimento de retirada inespecífico	4
Flexão a dor (decorticação)	3
Extensão à dor (descerebração)	2
Ausência de resposta	1
Resposta verbal	
Conversa orientada	5
Conversa confusa	4
Palavras inadequadas	3
Sons incompreensíveis	2
Ausência de resposta	1
Abertura dos olhos	
Espontânea	4
Sobre ordem	3
À dor	2
Ausência de resposta	1

Uma pontuação de Glasgow menor do que 7 define o coma. O estado neurológico dos doentes pode evoluir para a morte cerebral ou para a recuperação da vigília e da consciência, que poderá ser de diferentes níveis, como mostrado na figura 6. Este coma, é causado por lesões difusas do sistema nervoso central, que afectam particularmente o córtex, o hipotálamo, a substância reticulada ascendente, e os núcleos cinzentos centrais. Estas lesões

cerebrais, inicialmente causadas pela isquemia, vão ser exacerbadas pela reperfusão, como evidenciado pela eficácia da hipotermia terapêutica no prognóstico neurológico.

Figura 6 – Evolução neurológica em função do tempo



Ao nível microvascular, como para o resto da microcirculação sistémica, as microtromboses difusas são responsáveis por pequenos enfartes difusos.

Ao nível macrovascular, constata-se que a hemodinâmica cerebral é alterada nas 72h seguintes à reanimação cardio-pulmonar. Vários estudos [22, 23, 24] mostram que existe, no momento da admissão, um fluxo sanguíneo cerebral e uma extracção cerebral em oxigénio, diminuídos em relação ao normal. A diminuição do fluxo sanguíneo, com um índice de pulsatilidade elevado associado a velocidades telediastólicas diminuídas, parece ser causada pelo aumento das resistências vasculares cerebrais. A evolução é um aumento do fluxo sanguíneo cerebral que se corrige em 72h, mas sem aumento da extracção cerebral em oxigénio, que se mantém diminuída. Assim que se analisa estes parâmetros em função da

evolução neurológica, constata-se nos doentes que sobrevivem com um bom estado neurológico, que a normalização do fluxo sanguíneo cerebral é acompanhada por um aumento da extração cerebral em oxigénio, atestando da restauração do acoplamento fisiológico entre estes dois parâmetros, enquanto que nos doentes apresentando danos letais, a normalização do fluxo sanguíneo cerebral não se acompanha do aumento da extração cerebral em oxigénio, levando a um aumento anormal da perfusão cerebral. Se estudarmos a hemodinâmica cerebral em função da hemodinâmica sistémica, o estudo de Sundgreen et al. [25], mostra que a autoregulação vascular cerebral, que permite manter o fluxo vascular cerebral constante apesar das variações da pressão arterial sistémica, pode ser suprimida (8 dos 18 doentes), ou conservada mas para pressões arteriais médias mais elevadas que o normal (para 5 dos 10 doentes com uma auto-regulação preservada, esta o estava para uma pressão arterial média >114mmHg, enquanto que no grupo testemunha, a autoregulação estava preservada para uma pressão arterial média >76mmHg). No mesmo espírito, Wessels et al. [23] mostraram que existia uma correlação entre os picos sistólicos do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média, e os picos de pressão arterial sistólica de 4 a 16h após a reanimação cardio-pulmonar nos doentes evoluindo para um estado neurológico desfavorável mas, não nos doentes evoluindo para um estado neurológico favorável.

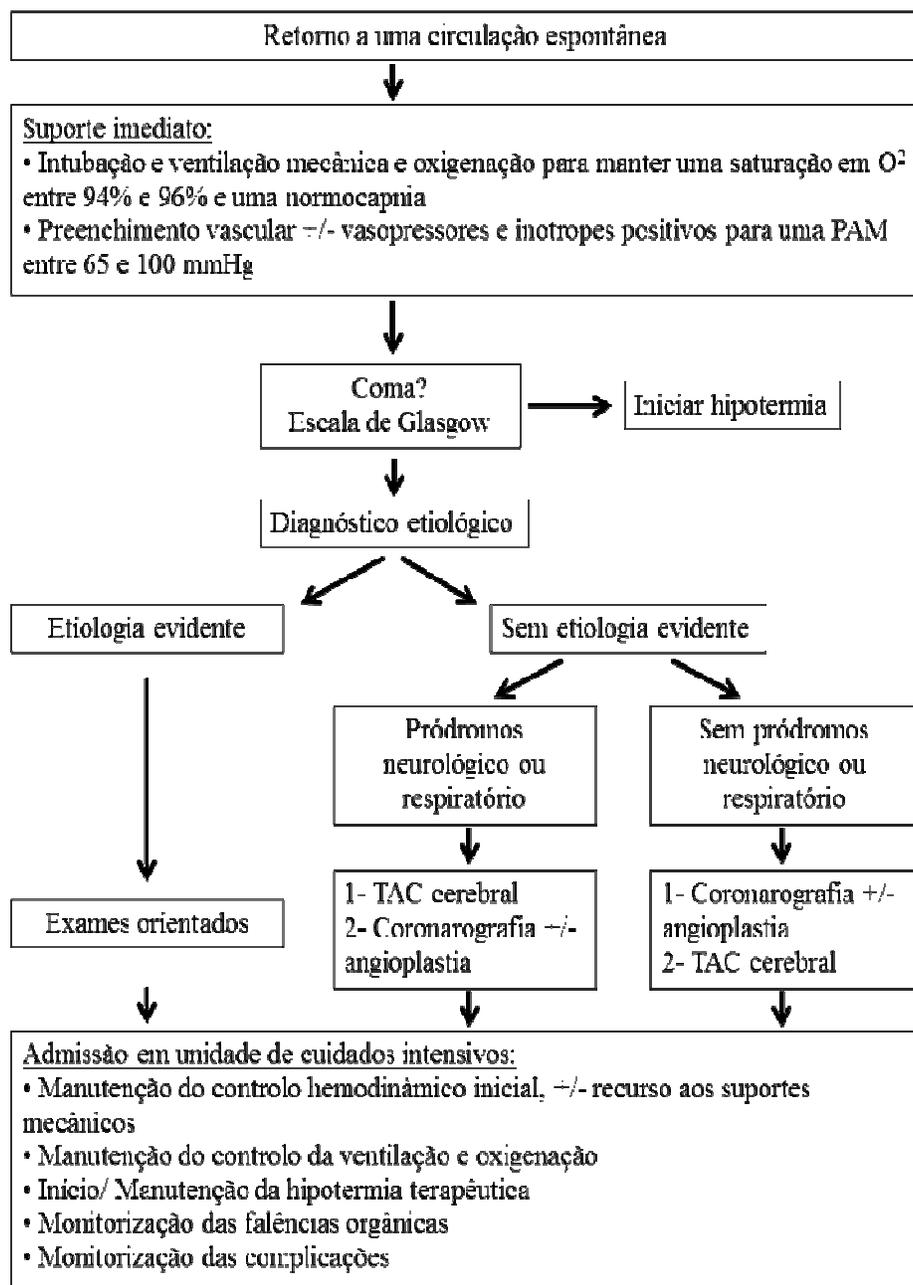
Outras falências de órgãos

Quando a insuficiência hemodinâmica pós-paragem cardíaca não é controlada pelos meios terapêuticos, o estado de choque evolui para uma síndrome de falência multi-orgânica. Os dois órgãos mais frequentemente afectados são os pulmões e os rins. A nível pulmonar, a isquémia-reperfusão, responsável de um edema pulmonar não cardiogénico, leva a uma hipoxemia. A nível renal, a hipoperfusão prolongada, não compensada pelos mecanismos de adaptação para manter uma perfusão normal, leva a uma necrose tubular aguda responsável de

uma insuficiência renal aguda. A isquemia-reperfusão também pode ser responsável de uma insuficiência hepática e de lesões digestivas que levam a um aumento da permeabilidade digestiva responsável por uma translocação bacteriana. A endotoxemia resultante, poderia então agravar a síndrome inflamatória da reperfusão e assim agravar a falência multi-orgânica [26]. A síndrome de falência multi-orgânica pode levar a morte precoce ou, retardar a melhoração do estado neurológico.

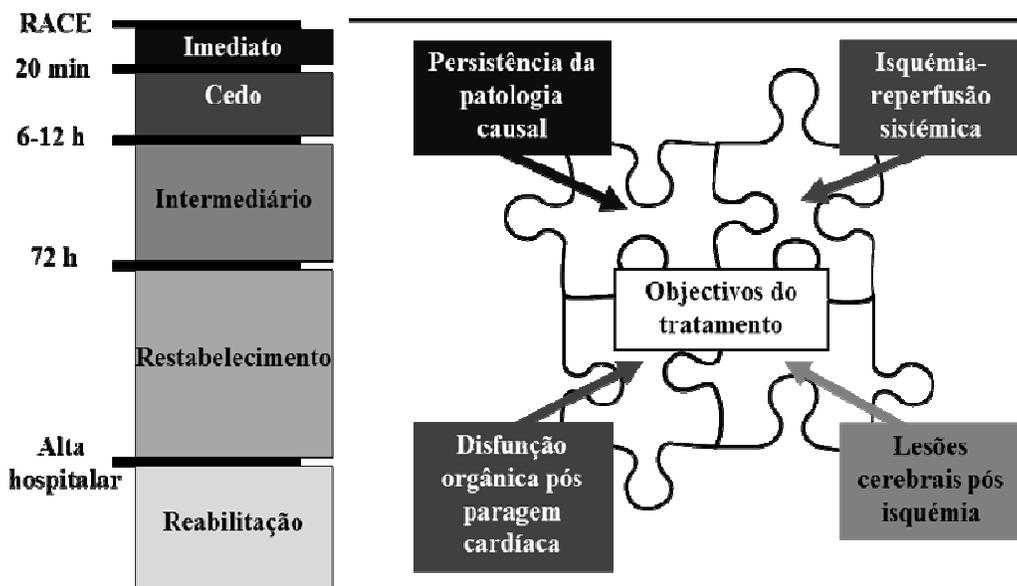
Tratamentos da síndrome pós-paragem cardíaca

Os cuidados da síndrome pós-paragem cardíaca, apresentados de maneira sucinta na figura 7, são complexos e combinam as competências de várias equipas, desde os cuidados pré-hospitalares, à unidade de cuidados intensivos. Além disso, os seus objectivos variam à medida que o tempo passa, como ilustrado na figura 8. Estes cuidados tendem a ser protocolizados com parâmetros e valores alvos definidos, o que permite uma melhoria do prognóstico [27]. O tratamento da síndrome pós-paragem cardíaca comporta três objectivos principais: o tratamento da falência hemodinâmica, o tratamento da causa da paragem cardíaca e a protecção neurológica. Outros aspectos, como o tratamento das falências dos órgãos e o tratamento de infecções, são igualmente a ter em conta.

Figura 7 – Abordagem diagnóstica e terapêutica do síndrome pós-paragem cardíaca

PAM – Pressão Arterial Média

TAC – Tomografia Axial Computorizada

Figura 8 – Objectivos dos cuidados em função do tempo

RACE – Retorno a uma Circulação Espontânea

Correcção do estado hemodinâmico

O tratamento dos distúrbios hemodinâmicos, relacionados com a disfunção miocárdica, a diminuição do volume vascular eficaz e os distúrbios do vaso-regulação, é uma prioridade para evitar a morte precoce causada pelo estado de choque. Para controlar o estado hemodinâmico e de oxigenação dos doentes, a maioria das equipas utiliza habitualmente os parâmetros e os valores alvo seguintes: uma pressão arterial média de 65 a 100 mmHg, uma pressão venosa central de 8 a 12 mmHg, uma saturação em oxigénio do sangue venoso central superior a 70%, uma diurese superior a 1 mL. kg⁻¹.h⁻¹, uma taxa de lactato normal ou decrescente. Estes parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação, que servem para a monitorização assim como os seus valores alvo a atingir, nunca foram definidos para a paragem cardíaca em estudos prospectivos e randomizados. No entanto, eles o foram na

sépsis grave / choque séptico e nas complicações de cirurgias cardíacas, e estes estudos mostram que o alcance precoce destes valores alvo diminui a mortalidade e a morbidade [28,29]. Bem que haja importantes semelhanças entre o choque séptico e a síndrome pós-paragem cardíaca tanto ao nível fisiopatológico que clínico, existe na paragem cardíaca uma insuficiência neurológica anoxo-isquémica que não existe no choque séptico, por isso, esses parâmetros podem não ser os mais adaptados. Para a pressão arterial média na paragem cardíaca, existe um único estudo realizado para definir um valor alvo. Devido à perda de autoregulação vascular cerebral, a pressão de perfusão cerebral depende directamente da pressão arterial sistémica. Assim, a hipótese do estudo de Müllner et al. [30] foi que um aumento da pressão arterial média iria melhorar a perfusão cerebral e conseqüentemente, o prognóstico neurológico. No entanto, não foram mostradas diferenças entre os doentes com uma pressão arterial média superior a 100 mmHg ou inferior a 100 mmHg durante as primeiras 2h após o retorno a uma circulação espontânea. O tratamento da falência hemodinâmica não é específico da paragem cardíaca, mas comparável a um choque séptico com insuficiência cardíaca. Este, assenta inicialmente, no preenchimento vascular para compensar a hipovolemia e, em seguida, se os objetivos hemodinâmicos não forem atingidos, na utilização de medicamentos inotrópicos e/ou vasopressores para tratar a disfunção miocárdica e a vasoplegia. Não há estudos mostrando benefícios na utilização de um certo tipo de moléculas, por isso, o preenchimento vascular pode ser feito por cristalóides ou colóides. Quanto ao uso de aminas vasoactivas, Kern et al. [31] mostraram que a disfunção miocárdica respondia à utilização de dobutamina pelo seu efeito beta1-mimético. Para responder ao componente vasoplégico associado, a noradrenalina pelo seu efeito alfa-mimético, pode ser associada. Como alternativa à associação de dobutamina e noradrenalina, a adrenalina (efeito alfa e beta1 mimético) pode ser utilizada. Embora não haja nenhum estudo clínico realizado em doentes reanimados de paragem cardíaca para realçar os

benefícios de um ou de outro, a associação de dobutamina e de noradrenalina deverá ser preferida devido ao menor efeito cronotrópico da dobutamina em relação à adrenalina e, por conseguinte, ao menor consumo miocárdico em oxigénio induído. Em caso de insucesso do preenchimento vascular e da utilização de amins vasoactivas para obter uma estabilidade hemodinâmica, torna-se por vezes necessário recorrer ao uso de técnicas mecânicas percutâneas de assistência circulatória. Embora o uso das diferentes técnicas disponíveis não é ainda de consenso internacional, certas técnicas parecem promissoras nos cuidados de suporte da pós-paragem cardíaca. O balão de contra pulsão intra-aórtico, que permite diminuir o trabalho do miocárdio, reduzindo a pós-carga e aumentando a perfusão tissular e coronária, é utilizado em casos de insuficiência cardíaca consecutiva a enfartes do miocárdio, pelo que foi sugerido que o seu uso em pós-paragem cardíaca podia ser benéfico. No entanto, em pós-paragem cardíaca, o seu benefício não está confirmado, e alguns estudos tendem a mostrar a sua inferioridade em termos de sobrevivência em relação à utilização das terapêuticas usuais [32]. Os sistemas de assistência cardiopulmonar com oxigenação por membrana extracorporeal, que são bombas centrífugas veno-arteriais associadas a oxigenadores sanguíneos, são chamados ECLS (*Extracorporeal Life Support*) ou ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*). Vários estudos mostram um benefício da sua utilização nas paragens cardíacas refractárias, em comparação com a reanimação cardiopulmonar convencional. Inicialmente estudados nas paragens cardíacas causadas por intoxicações medicamentosas com tropismo cardíaco pelo facto da reversibilidade, o estudo de Megarbane et al. [33] mostra uma melhoria da taxa de sobrevivência com a utilização da ECMO. Outros estudos em doentes vítimas de paragem cardíaca de várias etiologias, mostram igualmente uma melhoria na taxa de sobrevivência, seja a ECMO utilizada após o insucesso convencional [34], ou que se tenha tido recurso à ECMO logo no início da reanimação cardio-pulmonar [35]. Os principais inconvenientes dos bypasses cardiopulmonares, são a ausência de descarga

do ventrículo esquerdo e o aumento da sua pós-carga por causa da reinjeção de sangue oxigenado ao nível da artéria ilíaca. Estes foram resolvidos com a implementação de uma nova técnica de bomba que apenas suplementa o ventrículo esquerdo. Os dois sistemas actualmente utilizados, conhecidos como Impella e Tandem Heart PTVA (*Percutaneous Transeptal Ventricular Assistance*), permitem assim assegurar uma descarga activa das cavidades esquerdas, mas, estas necessitam que a função do ventrículo direito esteja preservada. Embora esta nova técnica tenha mostrado a sua eficácia no choque cardiogénico após enfarte do miocárdio, ela ainda não foi testada na paragem cardíaca. O Impella e o Tandem PTVA também podem ser utilizados em associação com o balão de contra pulsão intra-aórtica ou a ECMO. Embora estas diferentes técnicas de suporte circulatório sejam promissoras em termos de sobrevivência, as suas indicações ainda não foram definidas com precisão. Além disso, o recurso a estas técnicas, requer uma organização considerável em termos de equipamentos, procedimentos, e equipas especializadas, o que torna este ainda mais difícil de se implementar em pré-hospitalar, enquanto que o prognóstico neurológico é ainda desconhecido.

Como foi mencionado acima, a insuficiência suprarrenal poderia estar implicada na falência hemodinâmica. No entanto, a suplementação sistemática por hidrocortisona no suporte da pós-paragem cardíaca, não foi estudada. O único estudo [36] feito acerca da suplementação por hidrocortisona, foi feito para uma administração de hidrocortisona logo no início da reanimação cardiopulmonar, e mostra um aumento da taxa de retorno a uma circulação espontânea no grupo que recebeu 100 mg de hidrocortisona em relação ao grupo que recebeu placebo (61% vs. 39%, $P=0.038$). No entanto, não há nenhuma diferença na sobrevivência a 7 dias.

Sendo a falência hemodinâmica o resultado do estado inflamatório sistémico, foi igualmente sugerido que esta poderia ser melhorada se fosse possível purificar os mediadores da inflamação produzidos em excesso durante esta fase. Assim, a utilização da epuração extrarenal por hemofiltração a alto volume de proteínas de médio peso molecular, foi estudado por Laurent et al. [37]. Embora não houvesse diferenças nas taxas de IL-6 e C3a entre os doentes tratados de maneira convencional, os que foram tratados por hemofiltração e os tratados por hemofiltração mais hipotermia, foi mostrado por este estudo uma diminuição na taxa de mortalidade, directamente relacionada ao choque hemodinâmico, nos doentes tratados por hemofiltração, seja esta acompanhada de uma hipotermia (RR 0.29 (95% CI, 0.09 to 0.91) ou não (RR 0.21 (95% CI, 0.05 to 0.85)).

Tratamento da causa da paragem cardíaca

Todos os estudos epidemiológicos mostram que a etiologia mais comum de paragem cardíaca extra-hospitalar, é a síndrome coronária aguda. Num estudo realizado em *post-mortem* de paragem cardíaca sem causa extracardíaca evidente, que incluía 90 doentes, uma lesão coronária aguda, definida por uma ruptura de placa ou uma trombose coronária, esteve presente em 57% dos casos [38]. Da mesma forma, num estudo clínico baseado na realização sistemática de uma coronarografia em todos os sobreviventes de paragem cardíaca extra-hospitalar, uma oclusão coronária é encontrada em 49% dos casos [39]. Além disso, este estudo interessou-se à associação entre os elementos clínicos da síndrome coronária aguda e à existência de obstrução coronária. Assim, nos doentes apresentando uma dor torácica típica associada a supradesnivelamento do segmento ST no ECG após a recuperação de uma actividade circulatória espontânea, a proporção de doentes portadores de uma lesão coronária recente chegou a quase 90%. Quando apenas um dos dois parâmetros estava presente, 63% dos doentes eram portadores de uma lesão recente. No entanto, o que chama a atenção é que

26% dos doentes apresentavam igualmente uma lesão coronária aguda sem que nenhuns sinais clínicos ou eletrocardiográficos sugestivos estivessem presentes, mostrando assim um medíocre valor preditivo dos elementos clínicos e apontando para a realização sistemática da exploração coronarográfica. Quanto à eficácia da reperfusão coronária imediata na sobrevivência, poucos dados relevantes estão disponíveis. Enquanto que alguns estudos, como o de Spaulding et al. [39], mostram que uma angioplastia bem sucedida é um factor preditivo de sobrevivência a 6 meses (OR 5.2; CI: 1.1-24,5; P=0.04), outros, como o de Garot et al. [40], não mostram nenhuma associação entre o sucesso da angioplastia e a sobrevivência a 6 meses. Recentemente, o estudo de Dumas et al. [41], conduzido num conjunto de 435 doentes explorados por uma coronarografia imediata em pós-paragem cardíaca extra-hospitalar, e independentemente do aspecto do ECG pré-hospitalar, reafirmou no entanto o medíocre valor preditivo dos elementos clínicos na existência de uma oclusão coronária aguda, já que esta está presente em 58% dos doentes que não apresentaram supradesnivelamento do segmento ST. Além disso, o estudo mostra uma associação independente entre a reperfusão coronária e a sobrevivência no momento da alta hospitalar, independentemente do aspecto do ECG pré-hospitalar (OR: 2.06; C:I 1.16 - 3.66). Este estudo confirma o facto que todas as vítimas de paragem cardíaca extra-hospitalar sem causa extracardíaca evidente, devem beneficiar logo que possível de uma exploração coronarográfica qualquer que seja o aspecto do ECG inicial obtido em pós-paragem cardíaca.

A revascularização por trombólise foi igualmente estudada, mas permanece controversa. Inicialmente contra-indicada devido ao risco hemorrágico relacionado com a massagem cardíaca externa, alguns estudos vão mostrar, em pós-paragem cardíaca por enfarte do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST no ECG do pós-retorno a uma circulação espontânea, que a trombólise parece melhorar a sobrevivência dos doentes sem no entanto aumentar as complicações hemorrágicas graves [42] e diminuir as sequelas

neurológicas [43]. Quando a trombólise é utilizada nos doentes vítimas de paragem cardíaca sem causa extracardíaca evidente e sem supradesnivelamento do segmento ST no ECG do pós-retorno a uma circulação espontânea, não existe nenhum benefício na sobrevivência em comparação com os doentes que não a receberam [44]. Finalmente, ao comparar a reperfusão coronária por trombólise ou por angioplastia, não parece haver diferença significativa em termos de sobrevivência [45]. O conjunto destes resultados, mais ou menos controversos, justifica actualmente o uso da trombólise somente nas paragens cardíacas, com alta suspeita de enfarte, ocorrendo num local distante de um hospital dispendo de uma plataforma técnica de coronarografia, ou num contexto clínico evidente evocando uma embolia pulmonar. A realização de estudos prospectivos e randomizados para definir as indicações mais adequadas e o momento certo para a realização da trombólise ao longo da reanimação de uma paragem cardíaca, continua no entanto necessária.

Além disso, uma nova vertente terapêutica se encontra actualmente em desenvolvimento. Esta, consiste na pesquisa de fármacos com actividade citoprotectiva que viriam a proteger as células do organismo dos efeitos da isquémia-reperusão. O estudo de Piot e al. [46] mostra que a ciclosporina apresentaria um efeito protector miocárdico diminuindo o tamanho do enfarte, e as suas complicações tais como as arritmias ou a insuficiência cardíaca. Contudo, o efeito citoprotector só foi encontrado a nível cardíaco.

Apesar de mais de 80% das causas de paragem cardíaca serem de origem cardíaca, as restantes 20%, de outras origens [47], também devem ser tidas em conta. Assim, estas causas devem ser identificadas, e quando elas persistem, durante a reanimação cardiopulmonar ou após o retorno a uma circulação espontânea, devem ser corrigidas. Por exemplo a hipoxemia, a hipovolemia, a hipocaliemia, a hipercaliemia ou a hipotermia profunda devem ser

corrigidas, e a embolia pulmonar, o pneumotórax hipertensivo, o tamponamento cardíaco, os envenenamentos e as lesões cérebro-vasculares devem ser tratadas.

Neuroprotecção

Hipotermia terapêutica

O fundamento da utilização da hipotermia terapêutica baseia-se no seu efeito neuroprotector. De facto, a hipotermia moderada diminui os efeitos deletérios da isquémia-reperfusão, sobre as células. A hipotermia moderada parece susceptível de limitar os fenómenos nocivos de acidose intracelular [48], e assim limitar a passagem de cálcio implicada no processo de morte celular. Ao estabilizar a permeabilidade membranar, esta permite limitar a formação de edema [49], e de diminuir a pressão intracraniana de maneira significativa [50]. Também diminui a produção das espécies reactivas do oxigénio através de uma diminuição do fluxo da respiração mitocondrial, permitindo assim aos mecanismos compensadores de lhe fazer frente [51]. Reduz o processo inflamatório de libertação de mediadores pró-inflamatórios como o TNF α e a interleucina-1 [52]. Para além disso, os neurónios isquémicos produziram uma libertação massiva de glutamato e de outros aminoácidos neuro-excitantes induzindo uma agressão cerebral em cascata [53], que a hipotermia poderia inibir [54]. Enfim, a diminuição de 1°C, até os 28°C de temperatura corporal, reduz as necessidades metabólicas do organismo de 6 a 7%, incluindo as do cérebro [55].

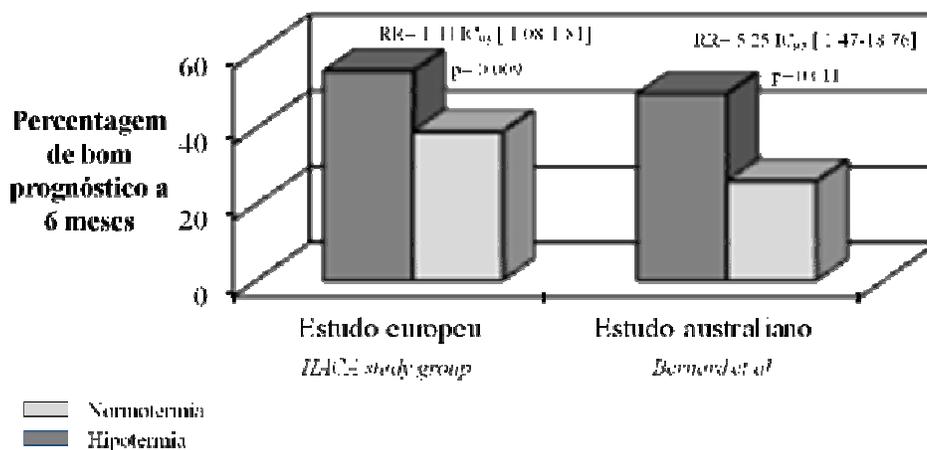
Além destas constatações experimentais, estudos de viabilidade revelaram que a indução de uma hipotermia moderada (33°C - 34°C) ao longo de uma paragem cardíaca no homem, não se acompanhava de efeitos deletérios [56]. Enfim, em 2002, dois estudos prospectivos randomizados incluindo numerosos doentes, vieram revolucionar os cuidados da

paragem cardíaca demonstrando que a hipotermia terapêutica melhorava o prognóstico neurológico. A estrutura e os resultados desses dois estudos, são ilustrados respectivamente nas figuras 9 e 10.

Figura 9 – Estrutura dos estudos do *HACA Study Group* e de *Bernard et al.* acerca da hipotermia terapêutica

Estudo europeu <i>HACA Study Group</i>	Estudo australiano <i>Bernard et al.</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Paragem cardíaca extra-hospitalar - Idade > 18 anos - Ritmo cardíaco de paragem = fibrilhação/taquicardia ventricular - Coma persistente (Glasgow < 7) - Paragem de origem cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> - Paragem cardíaca extra-hospitalar - Idade de 18 a 75 anos - Ritmo cardíaco de paragem = fibrilhação/taquicardia ventricular - Coma persistente - Paragem de origem cardíaca
<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura alvo 32-34°C - Iniciada à entrada no hospital - Durante 24 h - Cobertores de refrigeração - Bloqueio neuromuscular - Aquecimento passivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura alvo 33°C - Iniciada em pré-hospitalar - Durante 12 h - Cobertores de refrigeração e blocos de gelo - Bloqueio neuromuscular - Aquecimento activo

Figura 10 – Resultados dos estudos do *HACA Study Group* e de *Bernard et al.* acerca da hipotermia terapêutica



- O primeiro estudo [57], australiano e monocêntrico, incluiu 77 doentes randomizados em dois grupos (normotermia vs hipotermia). A temperatura corporal alvo era de 33°C, e o arrefecimento foi iniciado desde o suporte pré-hospitalar e mantido durante uma duração de 12h. Os resultados mostram uma recuperação neurológica claramente superior nos doentes tratados pela hipotermia induzida, com 43%, vs 21% de recuperação *ad integrum* ou com défice ligeiro (RR:5.25 [1.47-18.76], p=0.011).

- O segundo estudo [58], europeu e multicêntrico, incluiu 275 doentes igualmente randomizados em dois grupos (normotermia vs hipotermia). A temperatura corporal alvo era de 32-34°C, e o arrefecimento foi iniciado depois de uma duração média de 105 minutos, e mantido durante uma duração de 24h. Os resultados mostram igualmente, uma recuperação neurológica claramente superior nos doentes tratados pela hipotermia induzida. De facto, 55% dos doentes tratados pela hipotermia apresentavam um prognóstico neurológico favorável a 6 meses, enquanto que eram somente 39% no grupo controlo (OR 1.40 [1.08-1.81], p=0.009). Ao mesmo tempo, a mortalidade era significativamente menor no grupo hipotermia (41% contra 55%, OR 0.74 [0.58-0.95], p=0.02).

A melhoria do prognóstico neurológico pela hipotermia moderada assim estabelecida de maneira clara, permitiu a recomendação da sua utilização na prática corrente pelos peritos internacionais [59]. No entanto, numerosos dos seus parâmetros ficam ainda por definir.

Em primeiro lugar, os doentes mais indicados para beneficiar deste tratamento, ficam por definir. Nestes dois estudos, os doentes incluídos eram vítimas de paragem cardíaca em fibrilhação ventricular. No entanto, para os doentes vítimas de paragem cardíaca num ritmo « não chocável » (assistolia, ritmo sem pulso), os dados sobre os benefícios neurológicos da hipotermia moderada restam controversos. Certos estudos mostram um benefício [60], enquanto que outros não [61]. O momento ideal para a indução da hipotermia, a velocidade da

sua indução, o momento a partir do qual esta já não é mais benéfica, e a técnica ideal da sua indução, também não estão definidos. No primeiro estudo, a hipotermia era induzida precocemente em pré-hospitalar através de sacos de gelo dispostos à volta da cabeça, do tórax e dos membros, e necessitava de 8h em média para obter o valor alvo. No segundo estudo, a hipotermia era induzida com recurso a um cobertor refrescante após uma duração média de 105 minutos, e necessitava de 8h em média para obter o valor alvo.

Existem no entanto outros métodos para induzir uma hipotermia, tais como o uso de um capacete refrigerador [62], a perfusão rápida de 2 litros de soro salino frio a 4°C [63] ou de uma solução de Ringer [64], o uso de um ventilador de ar deixando o doente destapado [63], a utilização de cobertores refrescantes (*Blanketrol*[®]) [63], ou de um catéter de refrigeração endovascular (*Icy catheter et CoolGard 3000*[®]) [65]. No entanto, nenhuma destas técnicas se destacou em termos de eficácia. Da mesma maneira, a duração ideal para manter a hipotermia não está definida. Esta era de 12h no primeiro estudo, e de 24h no segundo, não existindo outros dados. A fim de manter a temperatura alvo, a temperatura corporal deve ser vigiada de forma contínua (sonda vesical termométrica, ou catéter arterial pulmonar), os doentes devem estar sedados e curarizados, as diferentes técnicas de refrigeração podem ser utilizadas excepto a perfusão de fluídos gelados de maneira isolada [66]. Enfim, a rapidez e a técnica ideal de aquecimento não são igualmente definidas. Pode ser feito de forma passiva, como no segundo estudo, ou então activa através de um cobertor aquecedor, como no primeiro estudo. A velocidade de aquecimento retida é de 0.25 a 0.5°C por hora. A hipotermia moderada é associada a numerosos efeitos adversos entre os quais, o aumento das resistências vasculares periféricas, as arritmias, o aumento da diurese (por vezes responsável da hipovolémia e de problemas iónicos), a hiperglicemia, as hemorragias, as infecções [67]. No entanto, mesmo se o estudo australiano tende a mostrar um aumento não estatisticamente significativo das

hemorragias e das pneumonias no grupo tratado por hipotermia, o benefício neurológico obtido justifica a sua utilização.

No total, é actualmente recomendado utilizar a hipotermia terapêutica com uma temperatura alvo entre 32°C e 34°C, durante 12 a 24h, em todos os doentes em coma, reanimados de uma paragem cardíaca extra-hospitalar por fibrilhação ou taquicardia ventricular. Tendo em conta um balanço benefício/risco favorável, pode ser igualmente proposto em todos os doentes vítimas de paragem cardíaca, seja qual for o ritmo cardíaco de paragem, e o lugar onde esta ocorre.

Neuroprotecção farmacológica

A ideia de uma molécula que melhoraria o prognóstico neurológico, foi desde sempre do interesse dos investigadores. No entanto, apesar do estudo de numerosas moléculas, de estudos experimentais incentivantes em animais, da administração precoce das moléculas após o retorno a uma circulação espontânea, nenhuma molécula ainda mostrou a sua eficácia nos estudos clínicos. Múltiplas moléculas foram testadas no homem, como por exemplo os barbitúricos [68], as benzodiazepinas [69], os bloqueadores de canais de cálcio [70], o magnésio [69], e a eritropoietina [71], sem nunca terem mostrado resultados conclusivos. Actualmente, novas moléculas com fins citoprotectivos são testadas e apresentam resultados favoráveis. Num estudo terapêutico controlado e randomizado, a ubiquinona mostra um benefício neurológico nos doentes vítimas de paragem cardíaca [72].

Prevenção das agressões cerebrais secundárias de origem sistémica

- Parâmetros de oxigenação e de ventilação

As anomalias da pressão arterial em oxigênio (PaO_2) e em dióxido de carbono (PaCO_2) na pós-paragem cardíaca, podem gerar lesões cerebrais secundárias e portanto influenciar a evolução neurológica. Se a hipoxemia deve ser corrigida de maneira a manter uma saturação arterial em oxigênio superior a 92% a fim de permitir um fornecimento suficiente aos tecidos periféricos, segundo alguns estudos, parece que a hiperoxemia também poderia ser deletéria. Os dados dos estudos clínicos fazem debate, enquanto que certos estudos não mostram uma associação entre a hiperoxemia e a mortalidade [73], outros, bem que de fraca potência, sugerem esta associação [74].

Quanto à PaCO_2 , não existem estudos clínicos que mostrem os seus valores ideais. No entanto, os estudos experimentais nos orientam no sentido de uma normocapnia. De facto, a hipocapnia, responsável da vasoconstrição, pode induzir um baixo fluxo cerebral, podendo ser deletério sobre o prognóstico neurológico, como mostrado num estudo feito no cão vítima de paragem cardíaca [75] ou no homem vítima de traumatismo craniano [76]. A hipercapnia, por sua vez, responsável da vasodilatação, pode induzir um aumento da pressão intra-craniana e agravar o estado neurológico.

Assim, os parâmetros da ventilação mecânica devem ser regulados de maneira a obter uma saturação em O_2 entre 94 e 96%, e uma PaCO_2 entre 35 e 45 mmHg. O controlo deve ser feito por uma medida regular dos gases do sangue.

- Controlo da glicemia

A hiperglicemia em pós-paragem cardíaca, é associada a uma evolução neurológica desfavorável [77]. É portanto preconizado manter o nível da glicemia nos seus valores próximos do normal, no entanto os valores ideais a atingir não são claramente definidos. Na verdade, o estudo de Oksanen et al. [78] não mostra diferença na mortalidade a 30 dias entre

os doentes vítimas de paragem cardíaca extrahospitalar tratados por um controlo estrito da glicemia (4-6mmol/l), e os tratados por um controlo moderado da glicemia (6-8mmol/l). Além disso, os episódios de hipoglicemia (< 3mmol/l) eram mais frequentes no grupo tratado por um controlo estrito que no grupo tratado por um controlo moderado (18% vs 2% p=0.008). Um outro estudo, o de Losert et al. [79], sugere mesmo um benefício na evolução neurológica de um controlo moderado da glicemia nos doentes em pós-paragem cardíaca. Pois, os doentes, com uma glicemia às 12h após o retorno a uma circulação espontânea, entre 67-115 mg/dl, e os doentes entre 116-143 mg/dl, tinham respectivamente um OR de 4.55 (CI 95% 1.28-16.12), e de 13.02 (CI 95% 3.29-49.9) comparado com os doentes tendo uma glicemia entre 194-464 mg/dl em análise multi-variada após ajustamento dos factores de confusão. Mais recentemente, novos dados sugerem que mais do que a taxa de glicemia, seria a variação da glicemia que estaria associada a uma evolução neurológica desfavorável. De facto, o estudo de Cueni-Villoz et al. [80], mostra uma associação entre a variação da glicemia e a mortalidade (OR= 1.10 ; CI : 1.02-1.19) em análise multi-variada após ajustamento nos factores de confusão, enquanto que a taxa de glicemia não está associada à mortalidade. Além disso, o estudo mostra um aumento da taxa e da variação da glicemia durante a fase de hipotermia quando comparado com a fase de normotermia. No total, a glicemia deve ser medida de maneira regular sobretudo durante a fase de hipotermia.

Tratamento das complicações

Como descrito atrás, as falências de órgãos causadas pelo estado de choque são uma das complicações maiores da paragem cardíaca, entre elas as insuficiências respiratórias e renais são as mais frequentes. A falência respiratória é compensada pela ventilação mecânica dos doentes sedados e intubados, adaptando os parâmetros de ventilação e de oxigenação para chegar a uma normoxemia e a uma normocapnia. A insuficiência renal aguda, causada pela

necrose tubular aguda isquêmica é, como nas outras patologias responsáveis da insuficiência renal aguda, tratada pela depuração extra-renal, cujas indicações são as mesmas [81], até à melhoria da função renal. A hipotermia terapêutica não parece ter efeito nefroprotector; não há diferença entre a incidência da insuficiência renal aguda e o recurso à depuração extra-renal entre os doentes tratados pela hipotermia terapêutica e os tratados em normotermia [82].

As outras complicações frequentes são infecciosas, e são principalmente pulmonares [83]. Os factores de risco de infecção, quer nos doentes sobreviventes a uma paragem cardíaca, quer nos doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos por outras razões, são os factores de risco habituais, como o coma e a perda de protecção das vias aéreas superiores, a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica, as vias de acesso vascular, e a sondagem vesical. Além disso, nos doentes sobreviventes de paragem cardíaca, a reanimação cardiopulmonar aumenta o risco infeccioso pulmonar, assim, a pneumonia é mais frequente nos doentes intubados após uma paragem cardio-respiratória que nos doentes intubados por uma outra patologia [84]. Bem que a hipotermia terapêutica tenha efeitos imunossupressores, o seu impacto nos riscos de infecção é mal conhecido quando esta é utilizada por um curto período de tempo indo até 24h [67]. Um estudo recente mostra no entanto que ela constituiria um factor de risco significativo de ocorrência de infecções pulmonares precoces [85]. É, por isso, preciso estar particularmente atento ao diagnóstico da infecção, ainda mais porque este é complexo devido aos factores de confusão presentes em pós-paragem cardíaca: a hipotermia terapêutica não permite avaliar a febre; os marcadores biológicos como a CRP, a hiperleucocitose, e a procalcitonina, são muito pouco sensíveis e específicos [86]; e a radiografia pulmonar é muitas vezes de má qualidade e pode ser de difícil interpretação assim que exista um edema pulmonar. O tratamento das infecções nos doentes em pós-paragem cardíaca, segue as recomendações internacionais aplicáveis em todos os doentes. A

antibioprofilaxia sistemática não está recomendada. Por fim, a infecção correctamente tratada não aumenta a mortalidade nem o risco de evolução neurológica desfavorável [85].

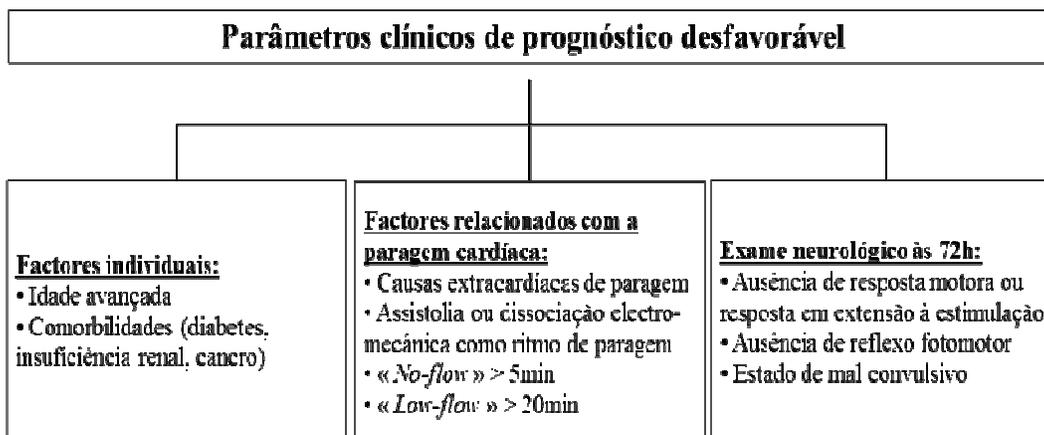
Uma das complicações da lesão neurológica que deve ser diagnosticada e tratada, é a existência de mioclonias e/ou de actividade epiléptica, já que esta agrava as lesões neurológicas. O tratamento faz-se com benzodiazepinas, fenitoína, valproato de sódio, ou propofol. Este, deve ser mantido se as convulsões não tiverem um factor desencadeador como distúrbios metabólicos, ou uma hemorragia intracraniana. O tratamento preventivo não está indicado.

Avaliação do prognóstico

Uma vez o retorno a uma circulação espontânea estabelecido, os doentes são geralmente internados em unidades de cuidados intensivos. A mortalidade hospitalar continua a ser elevada, atingindo cerca de 70%. Alguns destes, irão morrer precocemente de insuficiência cardiocirculatória resistente ao tratamento, levando a falência multiorgânica, enquanto outros (os mais numerosos), morrerão de falência neurológica irreversível [87]. Uma vez a hemodinâmica e as outras funções orgânicas restauradas, um dos objectivos é, portanto, avaliar o prognóstico neurológico o mais rapidamente possível a fim de identificar os doentes sem hipótese de recuperar uma boa condição neurológica, e para acabar com a futilidade terapêutica e, assim, reduzir o tempo de espera da família, sem resposta [88]. Para isso, todos os factores que possam afectar a avaliação neurológica devem ser eliminados. Neste campo, a introdução da hipotermia terapêutica no tratamento da síndrome pós-paragem cardíaca, retarda o momento de avaliação neurológica, já que a hipotermia por si só, a sedação e a curarização que ela impõe, e o atraso à eliminação dos medicamentos que ela provoca, são de tal maneira factores de confusão que não permitem uma avaliação neurológica adequada [89, 90]. O intervalo ideal entre o final da hipotermia e a avaliação neurológica, não foi claramente estabelecido: geralmente as equipas médicas contam 72h. Actualmente, nenhum parâmetro deve permitir por si só, de se pronunciar acerca do prognóstico neurológico. As equipas médicas têm, portanto, recurso a um conjunto de dados, clínicos e paraclínicos, para o orientar.

Avaliação clínica do prognóstico

A avaliação clínica do prognóstico, ilustrado na figura 11, baseia-se em três tipos de parâmetros: os factores específicos do indivíduo, os factores relacionados com a paragem cardíaca e o seu suporte imediato e, finalmente, o exame neurológico do doente.

Figura 11 – Parâmetros clínicos de prognóstico desfavorável

Os factores intrínsecos do doente têm pouco peso no prognóstico. Vários estudos destacam no entanto, alguns parâmetros que estão associados ao prognóstico neurológico. A idade do doente parece estar associada ao aumento da mortalidade, mas não ao prognóstico neurológico [91]. As comorbilidades como a diabetes [91], o cancro metastático [92], a insuficiência renal [92], podem estar associadas à mortalidade.

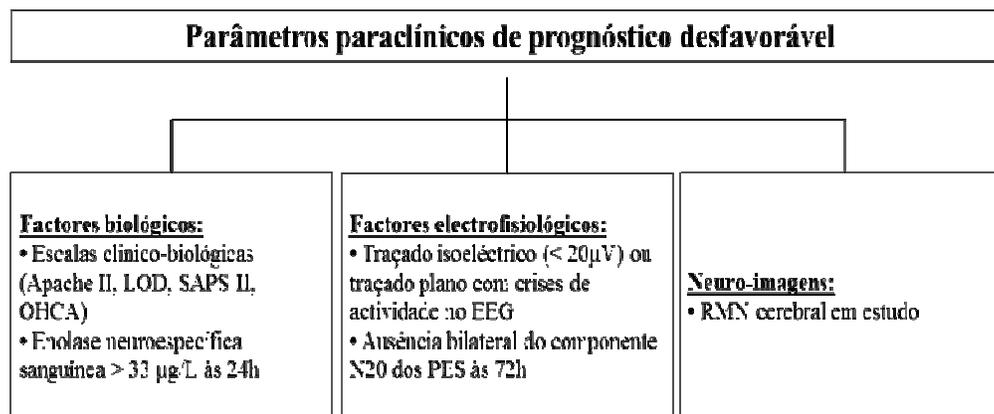
A etiologia da paragem cardíaca e o ritmo cardíaco registado logo após, influenciam o prognóstico. De facto, as paragens cardíacas de origem extracardíaca, principalmente de origem asfíxica [91], assim como aquelas que apresentam um ECG em assistolia ou em dissociação electromecânica, são de pior prognóstico neurológico [91]. Os cuidados imediatos da paragem cardíaca, têm mais influência no prognóstico neurológico. Durações importantes do « *no-flow* », superior a 5 minutos, e do « *low-flow* », superior a 20 min, são associadas a um prognóstico neurológico desfavorável [91, 93].

Finalmente, certos elementos clínicos do exame neurológico dos doentes em coma, como os diferentes componentes da escala de Glasgow, os reflexos fotomotores e córneos, podem ser bons parâmetros de prognóstico em função do momento após o retorno a uma

circulação espontânea em que são testados. De facto, o estudo de Edgren et al. [94] demonstrou que nenhum sinal clínico neurológico, procurado durante as primeiras 72h após o retorno a uma circulação espontânea, prediz com segurança um prognóstico neurológico desfavorável. No entanto, após as primeiras 72h, a ausência de resposta motora, ou uma resposta motora em extensão à estimulação dolorosa, ou uma ausência de reflexo fotomotor, prediz um prognóstico neurológico desfavorável, com uma taxa de falsos positivos muito perto de 0%. Da mesma forma, o estudo de Zandeberg e al. [95], mostrou que a ausência de reflexo córneo ou fotomotor 72h após a paragem cardíaca e a presença de um estado de mal epiléptico mioclónico a partir de 24h, são associados a um prognóstico neurológico desfavorável, com uma taxa de falso positivo igualmente próximo de 0% (CI=0-3%). A existência de simples convulsões e/ou episódios mioclónicos não são, no entanto, sistematicamente associados a um prognóstico desfavorável [95]. Todos os dados clínicos disponíveis são baseados em estudos clínicos feitos em doentes que não receberam hipotermia terapêutica, assim, pode ser considerado que uma avaliação neurológica realizada 72h após o final da hipotermia, é válida para os parâmetros considerados anteriormente, porém novos estudos clínicos nesta população são desejáveis.

Avaliação paraclínica do prognóstico

Da mesma maneira, tem-se recurso a certos exames complementares, como os marcadores bioquímicos sanguíneos, os exames electrofisiológicos, ou os exames de imagem, para avaliar o prognóstico neurológico, como mostrado na figura 12.

Figura 12 – Parâmetros paraclínicos de prognóstico desfavorável

EEG – Electroencefalograma

PES – Potenciais Evocados Somestésicos

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

A fim de ser capaz de prever um prognóstico de sobrevivência desfavorável desde a admissão dos doentes no serviço, escalas de avaliação clínico-biológicas, tais como a escala de APACHE II [92], a escala SAPS II [93] e a escala LOD [93], que são escalas não específicas de patologia, e que reúnem um conjunto de dados biológicos sanguíneos habituais, tais como a uremia, a creatinina, a PaO₂, os valores do ionograma sanguíneo, os valores do hemograma, o tempo de protrombina ou mesmo a bilirrubina, foram testados na paragem cardíaca. No entanto, estas são fracamente associadas ao prognóstico neurológico. Novas escalas clínico-biológicas específicas da paragem cardíaca, permitindo uma avaliação mais sensível do prognóstico desde a admissão, como a escala de OHCA [93] baseado na lactacidemia e na creatininemia, tendem a ser construídas. Para melhorar a avaliação do prognóstico neurológico, os marcadores biológicos específicos de lesões neurológicas como a enolase neuroespecífica e a proteína S100 ao nível sanguíneo, ou a isoenzima do tipo cerebral da creatina cinase ao nível do líquido cefalorraquidiano, foram testados na paragem cardíaca. Embora os estudos mostram uma associação entre o aumento destes marcadores e um

prognóstico neurológico desfavorável, apenas a enolase neuroespecífica constitui um marcador aceitável para prever um prognóstico neurológico desfavorável, com um *cut-off* de 33µg/L desde as 24h após o retorno a uma circulação espontânea [95, 96]. Os estudos recentes que analisaram o desempenho destes biomarcadores nos doentes tratados por hipotermia terapêutica, mostram resultados semelhantes, com uma taxa de falsos positivos de 0% para um *cut-off* de 28µg/L a 48h [97].

Os exames electrofisiológicos, que também contribuem para a avaliação do prognóstico neurológico, são o electroencefalograma (EEG) e os potenciais evocados somestésicos (PES). Por si só, o EEG não permite prever formalmente o prognóstico neurológico. De facto, os registos anormais definidos por um traçado isoelectrico ($< 20\mu\text{V}$), ou um traçado plano com picos de actividade, estão associados a um prognóstico neurológico desfavorável, mas não de maneira sistemática: Wijdicks et al. [96] calcularam uma taxa de falso positivo de 3% para o conjunto de dados disponíveis em 2006. No entanto, o EEG permite avaliar a presença de um estado de mal epiléptico infra-clínico num doente curarizado. O componente N20 dos PES, que corresponde à primeira resposta cortical 20ms após a estimulação do nervo mediano ao nível do pulso, é um melhor exame para prever o prognóstico neurológico. Assim, a ausência bilateral do componente N20 dos PES a 72h, prevê uma ausência posterior do acordar, com uma taxa de falsos positivos de 0,7% segundo a meta-análise de Wijdicks et al. [96]. Por outro lado, a presença bilateral do componente N20 dos PES não permite prever que o prognóstico neurológico irá ser favorável. O valor preditivo da ausência de N20 permanece válido em doentes tratados por hipotermia terapêutica, com uma taxa de falso positivo de quase 0% a 48h [98].

Actualmente, o papel das neuro-imagens médicas na avaliação do prognóstico neurológico, ainda não está estabelecido. A tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral não mostra nenhuma alteração na fase precoce da paragem cardíaca, e não tem portanto lugar

na avaliação do prognóstico neurológico. Esta, serve somente a encontrar uma causa neurológica de paragem cardíaca como a hemorragia cerebral ou o acidente vascular cerebral. A ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral, incluindo em difusão, mostra hipersinais ao nível do córtex, do tálamo, e dos gânglios da base desde as primeiras horas após a paragem cardíaca. Os estudos realizados, mostram uma associação entre a presença de lesões e um prognóstico neurológico desfavorável [99], contudo, torna-se necessário a realização de estudos com um maior número de doentes, para avaliar o seu real interesse no prognóstico neurológico.

Processo de fim de vida

Como mencionado anteriormente, a avaliação neurológica deve ser feita em doentes sem factores de confusão. Assim, os doentes devem estar estáveis ao nível hemodinâmico, sem falência de órgãos (insuficiência pulmonar, hepática grave, supra-renal, tiróideia), sem distúrbios metabólicos (hiponatremia, hipoglicemia, hipercalcemia), sem distúrbios ácido-básicos, na ausência de hipotermia < 35 °C, de envenenamento com tropismo neurológico e de curarização. Nessa altura, ou os doentes mostram sinais de vigília (abertura dos olhos à estimulação) e de consciência (resposta verbal ou resposta motora adaptada à nocicepção), ou permanecem em estado de coma.

Em doentes apresentando sinais de acordo e de consciência, a avaliação neurológica será repetida no tempo para avaliar a melhoria neurológica. Nos doentes sem sinais de acordo e de consciência até 72h após o fim da hipotermia terapêutica, a equipa médica utiliza os parâmetros prognósticos clínicos e paraclínicos detalhados anteriormente para prever um prognóstico neurológico desfavorável. Consensualmente, o prognóstico neurológico é definido pela escala de «*Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories*», representada na figura 13. Um prognóstico neurológico favorável, corresponde a um estado de

consciência com uma deficiência neurológica nula a moderada, permitindo no mínimo a realização de maneira autónoma de actividades do dia-a-dia. Um prognóstico neurológico desfavorável, corresponde a um estado de consciência com uma deficiência neurológica grave que requer a ajuda de pessoas para a realização das actividades do dia-a-dia, de um estado persistente de coma, de um estado vegetativo ou um estado de morte encefálica.

Figura 13 Escala de « *Glasgow Pittsburgh Cerebral Performance Categories* »

CPC 1 Boas capacidades cerebrais	<ul style="list-style-type: none"> • Consciente. • Pode levar uma vida normal e trabalhar. • Pode ter ligeiros distúrbios neurológicos ou psiquiátricos.
CPC 2 Capacidades cerebrais médias	<ul style="list-style-type: none"> • Consciente. • Pode fazer sozinho as actividades do dia-a-dia de base (vestir-se, preparar as refeições) e trabalhar a tempo parcial num meio adaptado. • Pode apresentar: hemiparesia, convulsões, ataxia, disartria, distúrbios da memória...
CPC 3 Incapacidades cerebrais severas	<ul style="list-style-type: none"> • Consciente. • Dependente de apoio para as actividades do dia-a-dia. • Distúrbios cognitivos que podem alcançar a demência.
CPC 4 Coma / Estado vegetativo	<ul style="list-style-type: none"> • Inconsciente. • Ausência de interacção com o meio envolvente.
CPC 5 Morte cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Morte cerebral.

Se a avaliação do prognóstico neurológico se orienta para um prognóstico desfavorável, a interrupção dos cuidados deve ser considerada de forma colegial e com o acordo da família, mas, preservando-a do sentimento de responsabilidade da morte do doente. A interrupção dos cuidados passa pela interrupção da ventilação mecânica e da extubação orotraqueal, a interrupção de eventuais medicamentos com carácter curativo, e a interrupção da nutrição e da

hidratação. Por outro lado, os cuidados de conforto devem ser garantidos, como o tratamento antálgico e a sedação. No caso da morte encefálica, a questão da doação de órgãos deve ser exposta à família, e em caso de aceitação, o doente deve ser mantido sob ventilação mecânica até à colheita dos órgãos. Se a avaliação neurológica não aponta para um prognóstico neurológico desfavorável, então a avaliação deve ser repetida no tempo até à obtenção de uma evolução, seja no sentido do acordar, seja no sentido de um prognóstico neurológico desfavorável.

Evolução dos sobreviventes a médio e longo prazo

Mortalidade e evolução neurológica a médio prazo

Existem poucos dados acerca da sobrevivência a médio e longo prazo dos doentes vítimas de uma paragem cardíaca. No seu estudo, Bunch et al. [100] mostram uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 79% nos doentes que sobreviveram a uma paragem cardíaca extra-hospitalar com uma taquicardia ou fibrilhação ventricular como ritmo cardíaco de paragem e com uma boa recuperação neurológica (CPC1-2). Esta taxa de sobrevivência é satisfatória, tendo em conta que é similar à taxa de sobrevivência a 5 anos do grupo de controlo emparelhado na idade, no sexo e nas comorbilidades. No entanto, é menor que a taxa de sobrevivência da população geral emparelhada na idade e no sexo. Mais recentemente, Dumas et al. [101] mostraram que o benefício gerado pelas intervenções terapêuticas precoces (hipotermia, revascularização coronária) se mantinha à distância.

Nos doentes que sobreviveram um mês após uma paragem cardíaca extra-hospitalar, seja qual for o seu estado neurológico, a taxa de mortalidade a 6 meses é de 16%, e as causas mais importantes de morte são de origem cardíaca [102]. Uma destas causas é a recidiva da paragem cardíaca, na ordem de 16% a 3 anos, no estudo de Graves [103]. Assim, a prevenção secundária da paragem cardíaca torna-se uma questão principal para reduzir a mortalidade a longo prazo. No entanto, só a paragem cardíaca com fibrilhação ou taquicardia ventricular como ritmo de paragem, pode ser evitada, nomeadamente pelo implante de um desfibrilhador automático. Na década de 90, três grandes estudos que compararam a eficácia do desfibrilhador automático implantável com a do tratamento medicamentoso por antiarrítmicos, principalmente a amiodarona, foram realizados em doentes que sofreram de fibrilhação ou taquicardia ventricular. Embora estes três estudos mostrem uma redução da mortalidade total (HR 0.62 (IC=0.47-0.81) para o estudo AVID, HR 0.82 (IC 0.61–1.10) para o estudo CIDS e HR 0.83 (IC 0.52 – 1.33) para o estudo CASH) e da mortalidade causada por

arritmia ventricular (HR 0.43 (IC=0.27-0.66) para o estudo AVID, HR 0.68 (IC=0.43–1.08) para o estudo CIDS e HR 0.32 (IC=0.15–0.69) para o estudo CASH), somente o estudo AVID é estatisticamente significativo. No entanto, uma meta-análise destes três estudos, mostra uma concordância dos resultados para mortalidade total (teste de heterogeneidade $p=0.30$) como para a mortalidade por arritmia ventricular (teste de heterogeneidade $p=0.17$). Assim que se analisa o conjunto de dados dos três estudos, encontra-se uma diminuição na mortalidade de 28% (HR 0.72 (95% IC= 0.60-0.87) nos doentes tratados com desfibrilhador automático implantável, principalmente devido a uma diminuição de 50% (HR=0,50 ; IC=0,37-0,67) da mortalidade por arritmia ventricular. Observa-se igualmente que os doentes apresentando uma diminuição da função sistólica (fracção de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%) tiram um maior benefício, em termos de mortalidade, da implantação de um desfibrilhador automático. No entanto, não há nenhuma diferença em função da patologia cardíaca subjacente [104].

À luz destes estudos, a indicação do desfibrilhador automático implantável na prevenção secundária da paragem cardíaca, foi estabelecida para esta, aquando uma taquicardia ou fibrilhação ventricular como ritmo de paragem, quando ocorre à distância da fase aguda de um enfarte do miocárdio, ou quando ocorre fora de qualquer outra causa aguda reversível, como os distúrbios eletrolíticos ou os envenenamentos por medicamentos pró-arrítmicos. Isto verifica-se qualquer que seja a cardiopatia e a função miocárdica de base. A prevenção secundária da paragem cardíaca, também se baseia na prevenção da síndrome coronária aguda, que constitui a etiologia principal das paragens cardíacas. Os cuidados da síndrome coronária aguda compreendem o tratamento dos factores de risco cardiovascular, o tratamento medicamentoso pós enfarte do miocárdio que reduz a morbi-mortalidade cardiovascular, e a reabilitação cardíaca.

O estado neurológico, no momento da alta hospitalar após a paragem cardíaca, pode não ser definitivo. De facto, Arrich et al. [102] mostraram que 12% dos sobreviventes apresentam

uma melhoria neurológica a 6 meses, contra apenas 1% que apresentam uma deterioração neurológica. Estas proporções são também encontradas no estudo de Graves [103]. Uma melhoria neurológica pode igualmente ser obtida por uma reabilitação neurológica [105].

Sequelas e qualidade de vida

Embora a maioria dos doentes sobreviventes sejam considerados pelos médicos, como tendo uma evolução neurológica favorável, é igualmente preciso ter em conta a qualidade de vida, no dia-a-dia destes doentes, e, as sequelas que a podem degradar. Em geral, a qualidade de vida dos doentes sobreviventes a uma paragem cardíaca extra-hospitalar com uma boa condição neurológica, é satisfatória. No estudo de Bunch et al. [100], a qualidade de vida tanto a nível físico como mental, definida pelo questionário SF-36 realizado 3 anos após a paragem cardíaca em doentes sobreviventes de uma paragem cardíaca extra-hospitalar, é similar à da população geral emparelhada na idade e no sexo, à excepção de uma diminuição de vitalidade.

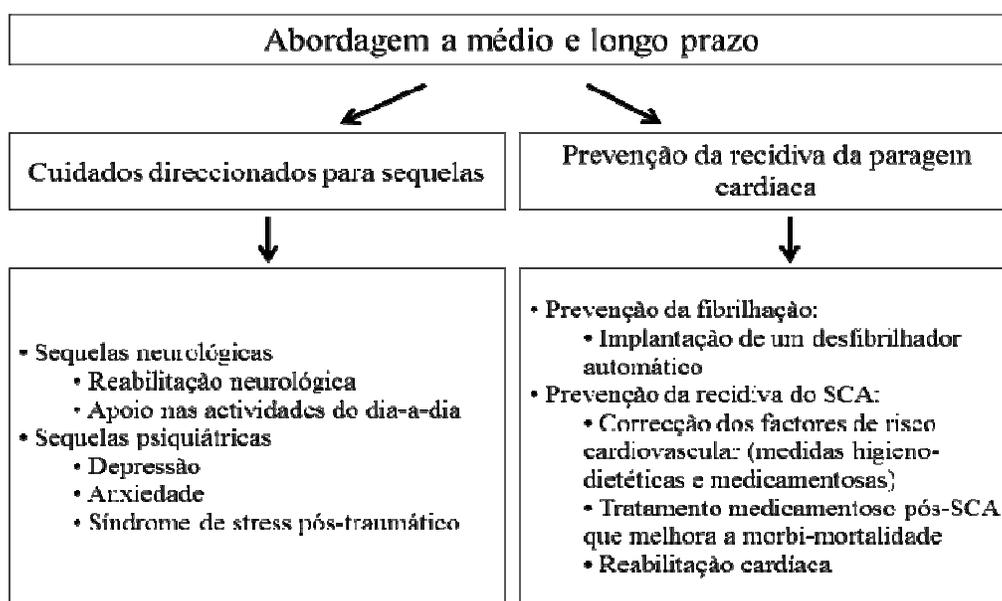
No entanto, os doentes sobreviventes de paragem cardíaca extra-hospitalar, podem apresentar sequelas ditas ligeiras, mas que têm um impacto no seu dia-a-dia. De acordo com Wachelder et al. [106], 74% dos doentes apresentam uma diminuição da sua participação na vida social, 56% dos doentes apresentam uma fadiga significativa, e, em menor quantidade, podem apresentar distúrbios cognitivos, de ansiedade, depressivos, ou até mesmo uma dificuldade para as actividades do dia-a-dia. Bunch et al. [107], mostram, quanto a eles, um aumento dos distúrbios da memória com um impacto no dia-a-dia dos doentes sobreviventes a uma paragem cardíaca extra-hospitalar, em comparação com a população geral da mesma idade. A síndrome de stress pós-traumático é igualmente uma sequela frequente. Embora de maneira não significativa, este, parece mais frequente nos doentes que sobreviveram a uma

paragem cardíaca que nos doentes que tiveram apenas um enfarte do miocárdio (19% contra 7%) [108]. A sua frequência é de 27% no estudo da Gamper [109].

Certas sequelas, seriam associadas a determinados factores de risco. A idade, o sexo, a revascularização percutânea ou a hipotermia terapêutica, estão associados ao desenvolvimento de uma diminuição de participação na vida social, de distúrbios cognitivos ou de uma dificuldade para as actividades do dia-a-dia [106]. Os doentes jovens apresentam mais risco de desenvolver distúrbios da memória [107] e uma síndrome de stress pós-traumático [109].

Os cuidados de suporte a médio e longo prazo encontram-se ilustrados na figura 14.

Figura 14 – Abordagem a médio e longo prazo dos pacientes sobreviventes a uma paragem cardíaca



SCA – Síndrome Coronário Agudo

Resolução do caso clínico

Após o retorno a uma circulação espontânea, a equipa do INEM, procedeu inicialmente à monitorização da frequência cardíaca, da pressão arterial, do ECG, da saturação em O₂, da temperatura, e começou então um tratamento permitindo a manutenção da hemodinâmica e da ventilação. O doente foi sedado e curarizado, ventilado mecanicamente com uma fração inspirada de O₂ permitindo uma saturação em O₂ entre 94 e 96%, tendo sido a pressão arterial média mantida entre 65 e 100mmHg, graças à perfusão de soro fisiológico e noradrenalina em pequenas doses.

Ao chegar ao hospital, face à ausência de causa evidente e de pródromos, e ao fraco valor preditivo negativo da ausência de supradesnívelamento do segmento ST no ECG pós-crítico, o doente beneficiou de uma coronarografia que, não mostrou nenhuma lesão coronária, mostrou uma pressão telediastólica do ventrículo esquerdo de 15mmHg, uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo de 30% e uma hipocinesia global. O doente beneficiou então de uma TAC cerebral sem injeção, que não encontrou nenhuma lesão e, em seguida, de uma angio-TAC torácica que não encontrou nenhuma embolia pulmonar próxima nem edema pulmonar.

Em seguida, o doente foi internado no serviço de reanimação médica. A monitorização foi complementada com a diurese, e com o débito cardíaco. O controle dos gases no sangue, da taxa de lactato, do hemograma, do ionograma sanguíneo, da glicemia e da função hepática e renal, foram feitos de forma regular.

Ao mesmo tempo, prosseguiu-se com a procura da causa. Os exames biológicos sanguíneos não encontraram distúrbios hidro-electrolíticos, e a troponina foi dosada a 0,59 µg/L. O estudo citológico e bioquímico do líquido cefalorraquidiano, foi normal. Finalmente, a procura de tóxicos na urina (anfetaminas, cocaína, cannabis, opiáceos) manteve-se negativa. O controlo hemodinâmico, ventilatório e a sedação, foram mantidos. Um tratamento por

hipotermia moderada para a neuroprotecção, foi iniciado. Induziu-se a hipotermia pela associação de cubos de gelo dispostos à volta do corpo e de um sistema de ventilação de ar, deixando o doente destapado. A temperatura foi mantida a 33°C durante 24h e, em seguida, o doente foi aquecido de maneira passiva. O desmame em catecolamina pôde ser feito desde o primeiro dia pós-paragem.

Uma vez a temperatura normal alcançada, a sedação e a curarização foram interrompidas. A família questionou-nos acerca das hipóteses do doente acordar. Foi-lhe explicado que não existe nenhum factor preditivo do acordar mas, unicamente preditivos do não-acordar. Também foi-lhe explicado a necessidade de esperar 72h após o fim da sedação, a fim de emitir um prognóstico negativo com um bom valor preditivo. O doente não apresentava inicialmente nenhum sinal de acordo, mas, o exame neurológico mostrava reflexos fotomotores presentes assim como uma resposta motora à dor em extensão. No quarto dia, o doente abriu os olhos aquando da dor, e a resposta motora foi um movimento de retirada inespecífico. No entanto, não respondia a ordens simples. O EEG realizado, mostrou um traçado pobre, reactivo, lento e sem comicialidade. A família desejou então saber se existiam outros exames complementares permitindo avaliar o risco de que o doente venha a permanecer neste estado neurológico. A pesquisa do componente N20 dos PES e a dosagem da enolase neuroespecífica, não foram feitas devido à melhoria do estado neurológico do doente que, rapidamente, encontrava-se comparável ao seu estado normal. O ECG realizado 3 dias após o doente ter acordado, mostrou um ritmo sinusal com um bloqueio do ramo direito e um supradesnívelamento do segmento ST em V1 e V2, evocando assim uma síndrome de Brugada. Este encontra-se apresentado na figura 15. Face ao risco elevado de recidiva nos doentes com síndrome de Brugada que já tenham sofrido uma morte súbita, a indicação da implantação de um desfibrilhador automático, é formal. O doente foi então transferido em cardiologia para a continuação dos cuidados médicos. Foi igualmente explicado à família, que

a síndrome de Brugada é uma doença genética de transmissão autossômica dominante, e que a despistagem familiar deve ser feita através de um ECG, e se necessário, associado a um teste provocativo com ajmalina. Antes da sua alta hospitalar, a família questionou-nos acerca das eventuais sequelas que a paragem cardíaca poderia causar. Sequelas ligeiras poderão existir, principalmente neurológicas como distúrbios cognitivos, nomeadamente da memória, e psicológicas como a ansiedade ou a depressão.

Figura 15 – Electrocardiograma realizado três dias após o acordar do paciente



Conclusão

Nos últimos anos, devido ao desenvolvimento de novos tratamentos para a fase tardia da reanimação em caso de paragem cardíaca extra-hospitalar, a estrutura dos cuidados hospitalares melhorou consideravelmente. Estes cuidados têm por objectivo, preservar o funcionamento dos órgãos, principalmente a nível cardíaco e neurológico, a fim de, conseguir uma maior taxa de sobrevivência com poucas ou nenhuma sequelas.

A neuroprotecção por hipotermia terapêutica, constitui actualmente a base dos cuidados hospitalares, já que, este é o único meio terapêutico eficaz para melhorar o estado neurológico em pós-paragem cardíaca. A pesquisa para melhorar a sobrevivência e o estado neurológico deve ser prosseguida. A compreensão da fisiopatologia do fenómeno de isquémia-reperusão, o desenvolvimento de medicamentos citoprotectivos, o recurso à assistência circulatória, e a optimização da hipotermia terapêutica, são domínios de investigação em plena evolução com, provavelmente no futuro, a criação de novos meios terapêuticos.

Apesar de todos os desenvolvimentos nos cuidados hospitalares da reanimação actuarem no sentido da melhoria do prognóstico, estes permitirão atingir um pleno benefício somente se o suporte pré-hospitalar for igualmente melhorado. A informação e a educação da população acerca dos três primeiros elos da 'cadeia de sobrevivência' cujo objectivo é a diminuição do “*no-flow*” e do “*low-flow*”, constituem os pontos fundamentais para aumentar a sobrevivência e diminuir as sequelas das vítimas de paragem cardíaca extra-hospitalar. A identificação da paragem cardíaca, a reanimação cardio-respiratória e a utilização precoce do desfibrilhador automático externo pela população, são os três passos necessários para atingir estes objectivos.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Jorge Pimentel que se disponibilizou para que este trabalho pudesse ser realizado.

Ao Professor Doutor Alain Cariou que acompanhou, com entusiasmo, todo o processo de realização deste trabalho.

Bibliografia

- [1] Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD: **Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe.** *Resuscitation*, 2005, 67: 75-80.
- [2] Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom AP: **Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model.** *Ann Emerg Med*, 1993, 22: 1652-1658.
- [3] Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds-Haetle R, Hearne TR: **Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities.** *Ann Emerg Med*, 1990, 19: 179-186.
- [4] Negovsky VA: **Postresuscitation disease.** *Crit Care Med*, 1988, 16: 942-946.
- [5] Grace PA: **Ischaemia reperfusion injury.** *Br J Surg*, 1994, 81: 637-647.
- [6] Huet O, Dupic L, Batteux F, Matar C, Conti M, Chereau C, Lemiale V, Harrois A, Mira JP, Vicaut E, Cariou A, Duranteau J: **Postresuscitation syndrome: Potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage.** *Crit Care Med*, 2011, 39: 1712-1720.
- [7] Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ: **Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease.** *Free Radic Biol Med*, 1998, 25: 404-433.
- [8] Vogt W, Damerau B, von Zabern I, Nolte R, Brumahl D: **Non-enzymic activation of the fifth component of human complement, by oxygen radicals. Some properties of the activation product, C5b-like C5.** *Mol Immunol*, 1989, 26:1133-1142.
- [9] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraisse F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavaillon JM: **Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis like" syndrome.** *Circulation*, 2002, 106: 562-568.
- [10] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O: **Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury.** *Intensive Care Med*, 2000, 26: 38-44.

- [11] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O: **Alteration of soluble P- and L-selectins during cardiac arrest and RCP.** *Intensive Care Med*, 1999, 25: 588-593.
- [12] Geppert A, Zorn G, Karth GD, Haumer M, Gwechenberger M, Koller-Strametz J, Heinz G, Huber K, Siostrzonek P: **Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation.** *Crit care Med*, 2000, 28: 2360-2365.
- [13] Esmon CT: **Coagulation and inflammation.** *Journal of Endotoxin Research*, 2003, 9: 192-198
- [14] Böttiger BW, Motsch J, Böhrer H, Böker T, Aulmann M, Nawroth PP, Martin E: **Activation of Blood Coagulation After Cardiac Arrest Is Not Balanced Adequately by Activation of Endogenous Fibrinolysis** *Circulation*, 1995, 92: 2572-2578
- [15] Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, Cariou A, Charpentier J, Dhainaut JF: **Coagulopathy After Successful Cardiopulmonary Resuscitation Following Cardiac Arrest: Implication of the Protein C Anticoagulant Pathway** *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 21-28
- [16] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Clifton Callaway C, Clark RSB, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T: **Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke.** *Resuscitation*, 2008, 79:350–379.
- [17] Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA: **Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning.** *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28: 232-240.
- [18] Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF: **Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest.** *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 2110-2116.

- [19] Chang WT, Ma MH, Chien KL, Huang CH, Tsai MS, Shih FY, Yuan A, Tsai KC, Lin FY, Lee YT, Chen WJ: **Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications.** *Intensive Care Med*, 2007, 33:88–95.
- [20] Hekimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, Rhaoui A, Laurent I, Moret G, Fraisse F, Adrie C: **Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation.** *Shock*, 2004, 22:116-119.
- [21] Pene F, Hyvernats H, Mallet V, Cariou A, Carli P, Spaulding C, Dugue MA, Mira JP: **Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest.** *Intensive Care Med*, 2005, 31: 627-633.
- [22] Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, MacKeen WL: **Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest.** *Stroke*, 1978, 9: 569-573.
- [23] Wessels T, Harrer JU, Jacke C, Janssens U, Klötzsch C: **The prognostic value of early transcranial Doppler ultrasound following cardiopulmonary resuscitation.** *Ultrasound Med Biol*, 2006, 32: 1845-1851.
- [24] Lemiale V, Huet O, Vigué B, Mathonnet A, Spaulding C, Mira JP, Carli P, Duranteau J, Cariou A: **Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome.** *Resuscitation*, 2008, 76: 17-24.
- [25] Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J: **Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest.** *Stroke*, 2001, 32: 128-132.
- [26] Grimaldi D, Guivarcha E, Neveux N, Fichet J, Pène F, Marx JS, Chiche JD, Cynober L, Mira JP, Cariou A: **Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients.** *Resuscitation*, 2012, *in press*
- [27] Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA: **Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest.** *Resuscitation*, 2007, 73: 29-39
- [28] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group:

- Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** *N Engl J Med*, 2001, 345:1368-1377.
- [29] Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J: **A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients.** *Anesth Analg*, 2000, 90: 1052-1059.
- [30] Mullner M, Sterz F, Binder M, Hellwagner K, Meron G, Herkner H, Laggner AN: **Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery.** *Stroke*, 1996, 27: 59-62.
- [31] Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Rhee KH, Sanders AB, Otto CW, Ewy GA: **Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine.** *Circulation*, 1997, 95:2610-2613.
- [32] Tennyson H, Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Ewy GA: **Treatment of post resuscitation myocardial dysfunction: aortic counterpulsation versus dobutamine.** *Resuscitation*, 2002, 54: 69-75.
- [33] Megarbane B, Leprince P, Deye N, Resiere D, Guerrier G, Rettab S, Theodore J, Karyo S, Gandjbakhch I, Baud FJ: **Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest.** *Intensive Care Med*, 2007, 33: 758-764.
- [34] Massetti M, Tasle M, Le Page O, Deredec R, Babatasi G, Buklas D, Thuaudet S, Charbonneau P, Hamon M, Grollier G, Gerard JL, Khayat A: **Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest.** *Ann Thorac Surg*, 2005, 79: 178-183.
- [35] Yih-Sharng Chen, Jou-Wei Lin, Hsi-Yu Yu, Wen-Je Ko, Jih-Shuin Jerng, Wei-Tien Chang, Wen-Jone Chen, Shu-Chien Huang, Nai-Hsin Chi, Chih-Hsien Wang, Li-Chin Chen, Pi-Ru Tsai, Sheoi-Shen Wang, Juey-Jen Hwang, Fang-Yue Lin: **Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis.** *Lancet*, 2008, 372: 554-561.
- [36] Tsai MS, Huang CH, Chang WT, Chen WJ, Hsu CY, Hsieh CC, Yang CW, Chiang WC, Ma MH, Chen SC: **The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study.** *Am J Emerg Med*, 2007, 25: 318-325.

- [37] Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, Spaulding C, Carli P, Dhainaut JF, Monchi M: **High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study.** *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 432-437.
- [38] Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessuns L, Liang Y, Virmani : **Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions and myocardial infarction.** *Circulation*, 1995, 92 :1701-1709
- [39] Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P: **Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest.** *N Engl J Med*, 1997, 336:1629-1633
- [40] Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Maurice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pouges C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y: **Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction.** *Circulation*, 2007, 115: 1354-1362.
- [41] Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C: **Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry.** *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 200-207.
- [42] Ruiz-Bailèn M, Aguayo de Hoyos E, Serano-Corcoles MC, Diaz-Castellanos MA, Ramos-Cuadra JA, Reina-Toral A: **Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation.** *Intensive Care Med*, 2001, 27: 1050-1057.
- [43] Schreiber W, Gabriel D, Sterz F , Muellner M, Kuerkciyan I, Holzer M, Laggner AN: **Thrombolytic therapy after cardiac arrest and its effects on neurological outcome.** *Resuscitation*, 2002, 52: 63-69.
- [44] Abu-laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, MacPhail IA, Puskaric J, Sadowski RP, Singer J, Schechter MT, Wood VM: **Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity.** *N Eng J Med*, 2002, 346: 1522-1528.
- [45] Richling N, Herkner H, Holzer M, Riedmueller E, Sterz F, Schreiber W: **Thrombolytic therapy vs primary percutaneous intervention after**

- ventricular fibrillation cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction and its effect on outcome.** *Am J Emerg Med*, 2007, 25: 545-550
- [46] Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, Andre-Fouet X, Revel D, Kirkorian G, Monassier JP, Derumeaux G, Ovize M: **Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction.** *N Engl J Med*, 2008, 359: 473-481.
- [47] Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM: **Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology.** *Heart*, 2003, 89:839-842
- [48] Ding D, Moskowitz SI, Li R, Esteban M, Tomaselli K, Chan J, Bergold PJ: **Acidosis induces necrosis and apoptosis of cultured hippocampal neurons.** *Exp neurol*, 2000, 162:1-12.
- [49] Fisher S, Renz D, Wiesnet M, Schaper W, Karliczek GF: **Hypothermia abolishes hypoxiainduced hyperpermeability in brain microvessels endothelial cells.** *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 74: 135-144
- [50] Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes AR **Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury.** *Intensive Care Med* (2002) 28: 1563-1573
- [51] Maier CM, Sun GH, Cheng D, Yenari MA, Chan PH, Steinberg GK: **Effects of mild hypothermia on superoxide anion production, superoxyde dismutase expression and activity following transient focal cerebral ischemia.** *Neurobiol Dis*, 2002, 11: 28-42.
- [52] Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K: **Moderate hypothermia delay pro-inflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells.** *Crit Care Med*, 2002, 30:1499-1502.
- [53] Rothman SM, Olney JW: **Glutamate and the pathophysiology of hypoxicischemic brain damage.** *Ann Neurol*, 1986, 19:105-111.
- [54] Busto R, Globus MYT, Dietrich D, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD: **Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain.** *Stroke*, 1989, 20: 904-910.

- [55] Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD: **Hypothermia and barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption.** *Anesthesiology*, 1983, 58: 527-532.
- [56] Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Rosales O, Grotta JC: **Hypothermia after cardiac arrest. Feasibility and safety of an external cooling protocol.** *Circulation*, 2001, 104: 1799-1804.
- [57] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: **Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia.** *N Engl J Med*, 2002, 346: 557-563.
- [58] The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: **Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest.** *N Engl J Med*, 2002, 346: 549-556.
- [59] Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW: **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation.** *Resuscitation*, 2003, 57: 231-235.
- [60] Lundbye JB, Rai M, Ramu B, Hosseini-Khalili A, Li D, Slim HB, Bhavnani SP, Nair SU, Kluger J: **Therapeutic Hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms.** *Resuscitation*, 2012, 83: 202-207
- [61] Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pene F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, Empana JP, Cariou A: **Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry.** *Circulation*, 2011, 123: 877-886.
- [62] Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L: **Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study.** *Resuscitation*, 2001, 51: 275-281.
- [63] Kim F, Olsufka M, Carlbom D, Deem S, Longstreth WT Jr, Hanrahan M, Maynard C, Copass MK, Cobb LA: **Pilot study of rapid infusion of 2l of 4C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest.** *Circulation*, 2005, 112: 715-719.

- [64] Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T: **Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice cold Ringer's solution: a pilot study.** *Resuscitation*, 2004, 62: 143-150.
- [65] Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Shung W, Palmer G, Collins KA: **A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest.** *Resuscitation*, 2004, 62: 299-302.
- [66] Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, Kliegel M, Holzer M, Haugk M, Sterz F, Laggner AN: **Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest.** *Resuscitation*, 2007, 73: 46-53.
- [67] Polderman KH: **Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality—Part 2: practical aspects and side effects.** *Intensive Care Med*, 2004, 30: 757-769.
- [68] Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group: **Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest.** *N Engl J Med*, 1986, 314: 397-403.
- [69] Longstreth Jr WT, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA: **Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest.** *Neurology*, 2002, 59: 506-514.
- [70] Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group: **A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest.** *N Engl J Med*, 1991, 324: 1225-1231.
- [71] Cariou A, Claessens YE, Pene F, Marx JS, Spaulding C, Hababou C, Casadevall N, Mira JP, Carli P, Hermine O: **Early high-dose erythropoietin therapy and hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a matched control study.** *Resuscitation*, 2008, 76: 397-404.
- [72] Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, Laueremann J, Simonis G, Sauter W, Georgi C: **Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study.** *Circulation*, 2004, 110: 3011-3016
- [73] Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, Reade MC, Egi M, Cooper DJ: **Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest.** *Crit Care*, 2011, 15: R90.

- [74] Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, Parrillo JE, Trzeciak S: **Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality.** *JAMA*, 2010, 303: 2165-2171.
- [75] Safar P, Xiao F, Radovsky A, Tanigawa K, Ebmeyer U, Bircher N, Alexander H, Stezoski SW: **Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion.** *Stroke*, 1996, 27: 105-113.
- [76] Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker VP, Gruemer H, Young HF: **Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial.** *J Neurosurg*, 1991, 75: 731-739.
- [77] Laggner AN: **Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors.** *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, 17: 430-436.
- [78] Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettilä V, Nurmi J, Castrén M: **Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation.** *Intensive Care Med*, 2007, 33: 2093-2100.
- [79] Losert H, Sterz F, Roine RO, Holzer M, Martens P, Cerchiari E, Tiainen M, Müllner M, Laggner AN, Herkner H, Bischof MG: **Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12 h after cardiac arrest might not be necessary.** *Resuscitation*, 2008, 76: 214-220.
- [80] Cueni-Villoz N, Devigili A, Delodder F, Cianferoni S, Feihl F, Rossetti AO, Eggimann P, Vincent JL, Taccone FS, Oddo M: **Increased blood glucose variability during therapeutic hypothermia and outcome after cardiac arrest.** *Crit Care Med*, 2012, 40: 2225-2231
- [81] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R **Acute renal failure.** *Lancet*, 2005, 365: 417-430.
- [82] Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F, Holzer M, Lozert H, Laggner AN, Müllner M: **The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men.** *Resuscitation*, 2004, 60: 253-261.

- [83] Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, Dumas F, Poupet H, Charpentier J, Pene F, Chiche JD, Mira JP, Cariou A: **Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era.** *Crit Care Med*, 2011, 39: 1359-1364.
- [84] Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J: **Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation.** *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 1742-1746.
- [85] Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, Carli P, Varenne O, Mira JP, Wolff M, Cariou A: **Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis.** *Am J Respr Crit Med*, 2011, 184: 1048-1054.
- [86] Mongardon N, Lemiale V, Perbet S, Dumas F, Legriel S, Guerin S, Charpentier J, Chiche JD, Mira JP, Cariou A: **Value of procalcitonin for diagnosis of early onset pneumonia in hypothermia-treated cardiac arrest patients.** *Intensive Care Med*, 2010, 36: 92-99.
- [87] Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J: **Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest.** *Intensive Care Med*, 2004, 30: 2126-2128.
- [88] Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT, Chandra-Strobos N, Williams MA, Kaplan PW: **Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest.** *Neurology*, 2006, 67: 105-108.
- [89] Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM: **Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system.** *Crit Care Med*, 2007, 35: 2196-2204.
- [90] Oddo M, Rossetti AO: **Predicting neurological outcome after cardiac arrest.** *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17: 254-259.
- [91] Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, Abramson NS: **Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: analyses from the brain resuscitation clinical trials. The Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups.** *Crit Care Med*, 1995, 23: 18-25.

- [92] Ebell MH, Preston PS: **The effect of the APACHE II score and selected clinical variables on survival following cardiopulmonary resuscitation.** *Fam Med*, 1993, 25: 191-196.
- [93] Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, Rhaoui A, Thuong M, Monchi M: **Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score.** *Eur Heart J*, 2006, 27: 2840-2845.
- [94] Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P: **Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group.** *Lancet*, 1994, 343: 1055–1059.
- [95] Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ: **Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma.** *Neurology*, 2006, 66: 62-68.
- [96] Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S: **Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.** *Neurology*, 2006, 67: 203-210.
- [97] Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H: **Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia.** *Resuscitation*, 2009, 80: 784–789
- [98] Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO: **Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia.** *Crit Care Med*, 2005, 33: 1736-1740.
- [99] Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L: **Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma.** *Crit Care*, 2007, 11: 230.
- [100] Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, Meverden RA, Hodge DO, Ballman KV, Hammill SC, Shen WK, Packer DL: **Long-Term Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest after Successful Early Defibrillation.** *N Engl J Med*, 2003, 348: 2626-33.
- [101] Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD: **Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of**

- percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 21-27.**
- [102] Arrich J, Zeiner A, Sterz F, Janata A, Uray T, Richling N, Behringer W, Herkner H: **Factors associated with a change in functional outcome between one month and six months after cardiac arrest: a retrospective cohort study.** *Resuscitation*, 2009, 80: 876-880.
- [103] Graves JR, Herlitz J, Bang A, Axelsson A, Ekström L, Holmberg M, Lindqvist J, Sunnerhagen K, Holmberg S: **Survivors of out of hospital cardiac arrest: their prognosis, longevity and functional status.** *Resuscitation*, 1997, 35: 117-121.
- [104] Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS, on behalf of the investigators of the AVID, CASH and CIDS studies: **Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials.** *European Heart Journal*, 2000, 21: 2071-2078.
- [105] Fertl E, Vass K, Sterz F, Gabriel H, Auff E: **Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part I. Course of post-acute inpatient treatment.** *Resuscitation*, 2000, 47: 231-239.
- [106] Wachelder EM, Moulaert VR, van Heugten C, Verbunt JA, Bekkersf SC, Wade DT: **Life after survival: Long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest.** *Resuscitation*, 2009, 80: 517-522.
- [107] Bunch TJ, White RD, Smith GE, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK, Packer DL: **Long-term subjective memory function in ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest survivors resuscitated by early defibrillation.** *Resuscitation*, 2004, 60: 189-195
- [108] O'Reilly SM, Grubb N, O'Carroll RE: **Long-term emotional consequences of in-hospital cardiac arrest and myocardial infarction.** *Br J Clin Psychol*, 2004, 43: 83-95.
- [109] Gamper G, Willeit M, Sterz F, Herkner H, Zoufaly A, Hornik K, Havel C, Laggner AN: **Life after death: posttraumatic stress disorder in survivors of cardiac arrest--prevalence, associated factors, and the influence of sedation and analgesia.** *Crit Care Med*, 2004, 32: 378-383.