

### Targeted Temperature Management at 33 ° C versus 36 ° C after Cardiac Arrest

Nielsen et al. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.

*Gilson Soares Feitosa-Filho*

*Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia - Brasil*

Diferentes diretrizes internacionais recomendam o emprego de hipotermia terapêutica pós-parada cardiorrespiratória(PCR), especialmente quando ocorrem em ambiente extrahospitalar e em ritmo de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular. Esta recomendação baseia-se principalmente na existência de dois ensaios clínicos publicados em 2002.

Por outro lado, desde 2003, alguns pesquisadores sugerem a necessidade de novos estudos para avaliar esta recomendação. A justificativa sempre foi um conjunto de críticas metodológicas, das quais destacavam a temperatura superior a 37 graus no grupo controle. Assim, para dirimir esta dúvida, Nielsen e colaboradores desenvolveram este estudo comparando dois alvos de temperatura da hipotermia terapêutica: 33 graus e 36 graus.

Trata-se de estudo multicêntrico, desenvolvido em 36 unidades de Terapia Intensiva da Europa e Austrália, randomizado, cujos pacientes eram elegíveis se tivessem mais que 18 anos de idade, com uma PCR extrahospitalar de causa provável cardíaca, independentemente do ritmo, em coma após retorno de pulso. Os principais critérios de exclusão foram mais de 6 horas de retorno à circulação espontânea até a randomização, PCR não-assistida cujo ritmo inicial fosse assistolia, suspeita de acidente vascular encefálico e temperatura inicial inferior a 30 graus.

Ambos os grupos recebiam sedação durante as primeiras 36 horas, enquanto a hipotermia era induzida. A temperatura foi controlada por cateter vesical, esofágico ou intravascular. O método de indução da hipotermia em ambos os grupos foi com fluidos gelados, bolsas geladas e/ou outros dispositivos. Os grupos mantiveram-se adequadamente com as respectivas temperaturas-alvo, com início do reaquecimento gradual para 37 graus a partir da 28ª hora.

Considerando um poder de 90% para uma redução de 20% eventos (óbito durante o estudo) entre os dois grupos, com um  $p=0,05$  bicaudal, o número de pacientes necessários no cálculo de tamanho amostral foi de 900. Os autores decidiram incluir cerca de 950 pacientes, esperando uma perda de follow-up de 50 pacientes. O modelo de análise foi por intenção de tratar.

A randomização permitiu um equilíbrio entre os dois grupos em todas as variáveis avaliadas. A média de idade era de 64 anos, com predomínio masculino. Mais de 90% das PCRs ocorreram nas residências ou em locais públicos. Um ritmo chocável foi identificado como ritmo inicial em 80% dos pacientes. A mediana de tempo para início do suporte básico de vida foi de 1 minuto, e o pulso foi recobrado em um tempo mediano de 25 minutos.

Não houve diferença na incidência de desfechos primários (mortalidade até o final do estudo: cerca de 49%). Também não foram encontradas diferenças nos desfechos secundários neurológicos, avaliados pela escala da CPC (Cerebral Performance Category) e escala Rankin modificada, nem no desfecho de mortalidade em 180 dias (cerca de 47% ambos os grupos). Os dois grupos também não foram diferentes quanto à incidência de efeitos colaterais, exceto por uma discreta maior incidência de hipocalemia no grupo com temperatura-alvo 33 graus (19% X 13%,  $p=0,02$ ).

Assim, os autores concluem que, em pacientes comatosos pós-PCR extrahospitalar, a temperatura-alvo de 33 graus não oferece vantagens em relação à temperatura-alvo de 36 graus.

#### Comentários

Considero este o mais robusto estudo publicado na área da hipotermia terapêutica até o momento. Como o tamanho amostral foi grande, o poder estatístico foi alto o suficiente para nos apontar que dificilmente a ausência de diferença seria modificada com um aumento nas inclusões de pacientes. Um ponto de limitação comum a todos os estudos que abordam hipotermia terapêutica consiste no fato de ser impossível conduzi-lo de modo cego para os profissionais que aplicam a intervenção e conduzem o caso clínico. No entanto, os autores minimizaram este viés com a adoção de cegamento para os investigadores que avaliavam desfechos e de um rígido protocolo de decisão prognóstica para retirada de cuidados avançados.

O fato do estudo não mostrar benefício da temperatura mais baixa comparada à temperatura tida como “normal” pode levar muitos a, equivocadamente, concluir que não há benefício na

aplicação desta técnica. Os próprios autores demonstram esta preocupação na discussão do artigo. Acho muito importante chamar atenção que o grupo 36 graus foi tratado de modo muito diferente da antiga forma de “medicar se febre”. Em realidade, o grupo 36 graus sofreu intervenções com monitoração rígida da temperatura e indução de hipotermia para evitar a natural elevação da temperatura que ocorre no paciente pós-retorno à circulação espontânea dentro de algumas poucas horas.

São várias as possíveis explicações da ausência de benefício da temperatura-alvo de 33 graus em comparação a 36 graus. Aponto e discuto algumas abaixo:

- 1) A população admitida no estudo envolvia não somente fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso, mas também assistolia e atividade elétrica sem pulso. No entanto, como 79% no grupo 33 graus e 81% do grupo 36 graus apresentaram ritmo chocável como primeiro ritmo à monitoração, é possível que análise específica deste subgrupo mantenha os resultados encontrados.
- 2) Os cuidados em terapia intensiva e em atendimento pré-hospitalar evoluíram muito nos últimos 11 anos, de modo que a diferença esperada de benefício estreita-se, impactando, por exemplo, no cálculo do tamanho amostral deste estudo. A mortalidade neste estudo, especialmente quando levamos em conta que 20% de ritmos iniciais eram não-chocáveis, foi inferior à esperada.
- 3) Nesta mesma linha do raciocínio anterior, com um tempo tão curto para início do suporte básico de vida como mostrado no estudo (mediana de 1 minuto), o impacto do mais rígido controle de temperatura torna-se menor.
- 4) Não houve uma padronização na forma de monitoração de temperatura, sedação/analgesia/paralisia ou forma de indução da hipotermia, que ficavam a critério da unidade

onde o atendimento era realizado. Mesmo se a distribuição dos diferentes métodos foi equitativa entre os dois grupos (os autores não dispõem de dados completos de sedação/analgesia/paralisia), há uma possibilidade de interferência no impacto esperado da terapêutica de hipotermia.

- 5) Em um estudo aberto, é natural imaginar um viés involuntário tendendo ao benefício da intervenção. Porém, de mesmo modo, diante de uma terapêutica indicada por diferentes diretrizes, um viés, igualmente natural e involuntário, pode ocorrer em sentido contrário, em direção a não mostrar o benefício que todos esperam. Afinal, apontar caminhos diferentes da opinião da maioria dos experts é mais surpreendente e empolgante que mostrar a mesma opinião compartilhada pela maioria.

Concluo que, a despeito destes possíveis fatores de interferência neste estudo, acredito ser este um ensaio clínico modificador de condutas. É possível que existam subgrupos onde o benefício da temperatura mais baixa seja mais importante. Por enquanto, no entanto, esta identificação de subgrupos com possível benefício não passa de mero levantamento de hipóteses e especulação.

Neste momento, o ILCOR (*International Liaison Committee on Resuscitation*) recomenda manter a indução de hipotermia com temperatura-alvo de 32 a 34 graus, conforme as últimas diretrizes, até que este e outros artigos possam ser discutidos em reunião específica do comitê. Em minha particular opinião, acredito que a recomendação de hipotermia terapêutica terá sua temperatura-alvo modificada para 36 graus nas próximas diretrizes, previstas para publicação em outubro de 2015, mantendo um estrito controle de temperatura com leve indução de hipotermia e evitando a natural elevação da temperatura nas primeiras 48 ou mais horas deste paciente tão crítico.