BERNARDO LEMBO CONDE DE PAIVA

**Novo método de hipotermia encefálica
exclusiva através de resfriamento
nasofaríngeo: modelo experimental em
suínos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Bor-Seng Shu

SÃO PAULO

2014

**Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

©reprodução autorizada pelo autor

Paiva, Bernardo Lembo Conde de

Novo método de hipotermia encefálica exclusiva através de resfriamento
nasofaríngeo : modelo experimental em suínos / Bernardo Lembo Conde de Paiva. --
São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Edson Bor-Seng Shu.

Descritores: 1.Hipotermia induzida/métodos 2.Nasofaringe 3.Cavidade nasal
4.Suínos 5.Experimentação animal 6.Desenho de equipamento 7.Monitorização
fisiológica 8.Ultrassonografia Doppler transcraniana 9.Nível de oxigênio 10.Lesões
encefálicas

USP/FM/DBD-237/14

DEDICATÓRIA

Dedico esta Tese a minha amada família que me apoiou ao longo da árdua trajetória percorrida. Especialmente a minha filha **Luna** e a minha esposa **Erika** que precisaram abdicar de nossos momentos de convivência para o sucesso deste meu projeto pessoal.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à todas as pessoas e departamentos que colaboraram, direta e indiretamente, em todas as fases da execução deste trabalho, sem os quais eu não teria conseguido.

Agradeço, especialmente, ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o qual fui convidado pelo saudoso **Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo**, meu primeiro orientador, a quem devo todo o estímulo para seguir em frente com o projeto. A todos os funcionários e amigos da Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental (DTCCE-FMUSP), hoje representada pelo **Prof. Dr. José Pinhata Otoch** a quem agradeço toda a estrutura disponibilizada. Agradeço, principalmente a **Junko Takano Osaka, Sueli Blanes Damy, Cláudio Antônio Vidotti e Ourisval Santana Santos** que dedicaram muito dos seus tempos para a perfeita execução do projeto.

Ao **Prof. Dr. Eliezer Silva** que, desde a concepção inicial do projeto, me ajudou com enorme paciência e compreensão, passando seus profundos conhecimentos. Foi também fundamental durante a transição de orientadores.

Ao Departamento de Neurologia, principalmente ao **Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira**, que me recebeu de braços abertos para dar seguimento a minha tese. Especialmente, ao **Prof. Dr. Edson Bor-Seng Shu** que foi fundamental nesse projeto, participando de todas as fases do estudo e, principalmente, lapidando a tese como meu atual orientador. Ao **Dr. Marcelo de Lima Oliveira** que me ajudou nas medidas hemodinâmicas encefálicas e também no aprimoramento de meus conhecimentos sobre neurofisiologia. Agradeço, fundamentalmente, ao **Prof. Dr. Almir Ferreira Andrade** que foi fundamental na concretização das minhas ideias em prática neurocirúrgica.

Ao **Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti**, pela contribuição nas análises estatísticas.

Ao **Dr. Ícaro de Barros Miranda Barreto**, que ainda como estudante de medicina, me ajudou na árdua atividade experimental em cada um dos animais estudados.

Agradeço aos membros da banca de qualificação, **Dr.^a Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves**, **Dr.^a Silvia Regina Dowgan Tesseroli de Siqueira** e **Dr. Orlando Graziani Povoas Barsottini**, por suas valorosas contribuições que foram fundamentais para o engrandecimento e amadurecimento deste estudo.

Aos meus estimados amigos **Dr. Raphael Einsfeld Simões Ferreira** e **Prof. Dr. Otavio Celso Eluf Gebara**, meus chefes e colegas de trabalho, que me deram apoio irrestrito para a finalização da tese.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”

(George Bernard Shaw)

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento de sua confecção:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias / elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo : Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Novas regras do acordo ortográfico da Língua Portuguesa

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1. Aspectos gerais e históricos.....	6
3.2. Influência da hipotermia nos processos metabólicos celulares e nos mecanismos de lesão neuronal	8
3.3. Aplicações clínicas da HT	10
3.3.1. Pós-PCR.....	10
3.3.2. Traumatismo cranioencefálico.....	11
3.3.3. Outras indicações	14
3.3.3.1. Acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi).....	14
3.3.3.2. Hemorragia subaracnóidea (HSA).....	15
3.3.3.3. Hipotermia intraoperatória	16
3.3.3.3.1. Neurocirurgia	17
3.3.3.3.2. Cirurgia dos grandes vasos e proteção medular	17
3.3.3.3.3. Cirurgia cardíaca.....	18
3.4. Complicações associadas à hipotermia corpórea.....	19
3.5. Cuidados na implementação da hipotermia terapêutica	20
3.6. Técnicas de hipotermia terapêutica.....	22
3.6.1. Métodos de HT não seletiva.....	22
3.6.2. Métodos de HT seletiva.....	30
3.7. Efeitos da hipotermia sobre o gás carbônico (CO ₂)	35
3.8. Influência da HT na hemodinâmica encefálica	36
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1. Preparo dos animais	39
4.2. Técnica de resfriamento nasofaríngeo	40

4.3.	Preservação da temperatura sistêmica.....	42
4.4.	Monitorização das temperaturas.....	43
4.4.1.	Temperatura encefálica.....	43
4.4.2.	Temperatura sistêmica.....	44
4.5.	Monitorização hemodinâmica.....	44
4.5.1.	Hemodinâmica sistêmica.....	44
4.5.2.	Hemodinâmica encefálica.....	45
4.6.	Monitorização da pressão intracraniana e pressão parcial de oxigênio no tecido encefálico.....	45
4.7.	Eutanásia.....	46
4.8.	Análise estatística.....	46
5.	RESULTADOS.....	48
5.1.	Temperaturas basais.....	48
5.2.	Medidas das temperaturas.....	48
5.2.1.	Temperatura encefálica.....	48
5.2.2.	Temperaturas centrais.....	53
5.3.	Diferença entre as temperaturas cerebral e sistêmica.....	54
5.4.	Monitorização hemodinâmica.....	55
5.4.1.	Hemodinâmica sistêmica.....	55
5.4.2.	Hemodinâmica encefálica.....	57
5.5.	Oxigenação tissular encefálica e pressão intracraniana.....	58
6.	DISCUSSÃO.....	61
7.	CONCLUSÕES.....	67
8.	ANEXOS.....	69
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Autorregulação
ARe	Autorregulação encefálica
ATP	Trifosfato de adenosina (do inglês, <i>adenosine triphosphate</i>)
AVE	Acidente vascular encefálico
AVEh	Acidente vascular encefálico hemorrágico
AVEi	Acidente vascular encefálico isquêmico
Ca ²⁺	Cálcio
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DC	Débito cardíaco
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DTC	Doppler transcraniano
EB	Excesso de bases
ERC	<i>European Resuscitation Council</i>
ETCO ₂	Pressão parcial de CO ₂ ao fim da expiração (do inglês, <i>end tidal CO₂</i>)
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FSE	Fluxo sanguíneo encefálico
FV	Fibrilação ventricular
GOS	<i>Glasgow Outcome Scale</i>
H ⁺	Hidrogênio
Hb	Hemoglobina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIC	Hipertensão intracraniana
HSA	Hemorragia subaracnóidea
HT	Hipotermia terapêutica
IC	Índice cardíaco
IL-1	Interleucina 1
ILCOR	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>

IR	Índice de resistência
K ⁺	Potássio
KCl	Cloreto de potássio
Kg	Quilograma(s)
mcg	Micrograma(s)
mg	Miligrama(s)
min	Minuto(s)
Na ⁺	Sódio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sódio
NEJM	<i>New England Journal of Medicine</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NNT	Número necessário para tratar
PA	Pressão arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de CO ₂ no sangue arterial
PAi	Pressão arterial invasiva
PAM	Pressão arterial média
PbtO ₂	Pressão parcial de oxigênio do tecido encefálico (do inglês, <i>partial pressure of brain tissue oxygenation</i>)
PCO ₂	Pressão parcial de CO ₂
PCR	Parada cardiorrespiratória
PEEP	Pressão positiva ao fim da expiração (do inglês, <i>positive end-expiratory pressure</i>)
pH	Potencial hidrogeniônico
PIC	Pressão intracraniana
PO ₂	Pressão parcial de O ₂
PPC	Pressão de perfusão cerebral
RCE	Restabelecimento da circulação espontânea
RCP	Ressuscitação cardiopulmonar
SATO ₂	Saturação de O ₂ do sangue arterial
Ta	Temperatura da artéria pulmonar
TCd	Temperatura cerebral no hemisfério direito
TCe	Temperatura cerebral no hemisfério esquerdo
TCE	Traumatismo cranioencefálico
Te	Temperatura esofágica

TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>tissue necrosis factor alpha</i>)
Tr	Temperatura retal
TV	Taquicardia ventricular
UTI	Unidade de terapia intensiva
VDf	Velocidade diastólica final
VS	Velocidade do pico sistólico
VVS	Variação do volume sistólico

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. COMPARAÇÃO DOS RISCOS RELATIVOS DE MORTALIDADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS QUE UTILIZARAM RESFRIAMENTO SISTÊMICO DE CURTO E LONGO PRAZO.	13
FIGURA 2. SISTEMA DE RESFRIAMENTO DE SUPERFÍCIE CORPÓREA BASEADO NA TÉCNICA DE IMERSÃO DO DOENTE EM LÍQUIDO GELADO.	23
FIGURA 3. SISTEMA DE RESFRIAMENTO DE SUPERFÍCIE CORPÓREA POR MEIO DE CONTATO ENTRE A PELE DO DOENTE E PLACAS ESFRIADORAS QUE FUNCIONAM COM CIRCULAÇÃO DE ÁGUA GELADA NO SEU INTERIOR.	24
FIGURA 4. SISTEMA DE RESFRIAMENTO DE SUPERFÍCIE CORPÓREA ATRAVÉS DE TRAJES, NOS QUAIS CIRCULA ÁGUA GELADA NO SEU INTERIOR.....	25
FIGURA 5. SISTEMA DE RESFRIAMENTO DE SUPERFÍCIE CORPÓREA POR MEIO DO USO DE TRAJES COM CIRCULAÇÃO DE ÁGUA GELADA NO SEU INTERIOR (TRAJE COM OUTRO FORMATO)	25
FIGURA 6. SISTEMA DE RESFRIAMENTO DE SUPERFÍCIE CORPÓREA UTILIZANDO PLACAS ESFRIADORAS ADERIDAS À PELE E CIRCULAÇÃO DE ÁGUA GELADA NO INTERIOR DAS PLACAS.	26
FIGURA 7. SISTEMA DE RESFRIAMENTO DE SUPERFÍCIE CORPÓREA ATRAVÉS DE COLCHÕES COM CIRCULAÇÃO DE ÁGUA GELADA NO SEU INTERIOR.	27
FIGURA 8. SISTEMA INTRAVASCULAR DE RESFRIAMENTO SANGUÍNEO. OS CATETERES INTRAVASCULARES POSSUEM BALONETES, NOS QUAIS CIRCULAM SOLUÇÕES RESFRIADAS EM SEU INTERIOR.....	28
FIGURA 9. SISTEMA DE RESFRIAMENTO CORPÓREO ATRAVÉS DE CATETERES INTRAVASCULARES COM SUPERFÍCIE TEXTURIZADA E CIRCULAÇÃO DE SOLUÇÃO RESFRIADA EM SEU INTERIOR. ...	29
FIGURA 10. CAPACETE COM SOLUÇÃO DE GLICEROL GELADA UTILIZADO PARA RESFRIAMENTO DIRETO DA SUPERFÍCIE DO COURO CABELUDO.	31
FIGURA 11. CAPACETE DE RESFRIAMENTO CUTÂNEO DA REGIÃO CRANIANA E CERVICAL.....	32
FIGURA 12. SISTEMA DE RESFRIAMENTO NASOFARÍNGEO ATRAVÉS DO GÁS PERFLUOROQUÍMICO.	33
FIGURA 13. RESULTADO DOS ESTUDOS DE HIPOTERMIA ENCEFÁLICA EM SUÍNOS ATRAVÉS DO RESFRIAMENTO NASOFARÍNGEO (BOLLER ET AL.) E DA CAVIDADE NASAL (COVACIU ET AL.)... ..	34
FIGURA 14. PROTOCOLO DO ESTUDO.	40
FIGURA 15. POSICIONAMENTO DO SISTEMA DE RESFRIAMENTO NASOFARÍNGEO (SEQUÊNCIA DE 1 A 4).	41
FIGURA 16. (1) CAIXA (DIMENSÕES: 300 x 400 x 400 MM); (2) TERMÔMETRO; (3) BOMBA DE ÁGUA SUBMERSA; (4) MANGUEIRA PARA SAÍDA DE ÁGUA (6 MM); (5) MANGUEIRA DE RETORNO; (6) CABO DE ENERGIA; (7) ÁGUA GELADA (0-2°C).	42
FIGURA 17. COLCHÃO TÉRMICO E COBERTORES PARA PRESERVAÇÃO DA TEMPERATURA SISTÊMICA.	43
FIGURA 18. A) CATETER DE MONITORAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA, TEMPERATURA E OXIMETRIA CEREBRAL E B) MONITOR MULTIPARAMÉTRICO UTILIZADOS NO ESTUDO.....	43
FIGURA 19. A) FACE LATERAL DIREITA DO CRÂNIO SUÍNO. SETA BRANCA MOSTRA O LOCAL DE ABERTURA CRANIANA UTILIZADA NA AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA ENCEFÁLICA. B) FACE SUPERIOR. SETAS CINZAS REVELAM OS ORIFÍCIOS CRANIANOS POR ONDE PASSAM OS CATETERES DE MONITORAÇÃO FISIOLÓGICA.	46
FIGURA 20. TEMPERATURAS CEREBRAIS E SISTÊMICAS BASAIS (VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA). ANTES DO RESFRIAMENTO NASOFARÍNGEO, NÃO HAVIA DIFERENÇA DE TEMPERATURA ENTRE OS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS E, TAMBÉM, ENTRE O ESÔFAGO, RETO E ARTÉRIA PULMONAR. ...	48
FIGURA 21. COMPORTAMENTO DAS TEMPERATURAS CENTRAIS (RETAL, DA ARTÉRIA PULMONAR E ESOFÁGICA) E DOS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS. *MOMENTO EM QUE A DIFERENÇA ENTRE AS	

TEMPERATURAS ENCEFÁLICAS E SISTÊMICAS ALCANÇAM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA ($P < 0,001$). VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO.	49
FIGURA 22. VELOCIDADE DE RESFRIAMENTO DO HEMISFÉRIO CEREBRAL ESQUERDO. O RESFRIAMENTO CEREBRAL FOI MAIS INTENSO NOS PRIMEIROS 20 MINUTOS.	53
FIGURA 23. DIFERENÇA ENTRE AS TEMPERATURAS CEREBRAL E CENTRAL. A DIFERENÇA ENTRE TCE (TEMPERATURA CEREBRAL ESQUERDA) E TE (TEMPERATURA ESOFÁGICA) FOI ANALISADA A CADA 5 MINUTOS. (VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO). A DIFERENÇA AUMENTOU RAPIDAMENTE NOS PRIMEIROS 5 MINUTOS E PERMANECIU ATÉ O VIGÉSIMO MINUTO, QUANDO PASSOU A SER MAIS LENTA.	55
FIGURA 24. DADOS HEMODINÂMICOS SISTÊMICOS. VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO.....	56
FIGURA 25. DADOS HEMODINÂMICOS ENCEFÁLICOS NO INÍCIO E AOS 60 MINUTOS. HOUVE TENDÊNCIA À DIMINUIÇÃO DA VELOCIDADE DE PICO SISTÓLICO E VELOCIDADE FINAL DIASTÓLICA DO FLUXO SANGUÍNEO ENCEFÁLICO, ACOMPANHADA DE ELEVAÇÃO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA.	57
FIGURA 26. DADOS HEMODINÂMICOS ENCEFÁLICOS. VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO.....	58
FIGURA 27. PRESSÃO DE OXIGÊNIO NO TECIDO ENCEFÁLICO DURANTE RESFRIAMENTO ENCEFÁLICO E REAQUECIMENTO ESPONTÂNEO. VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO.	59
FIGURA 28. COMPORTAMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA DURANTE O RESFRIAMENTO E REAQUECIMENTO ENCEFÁLICO. VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO.....	59
FIGURA 29. EFEITOS DO RESFRIAMENTO NASOFARÍNGEO (BOLLER ET AL. E PAIVA ET AL.) E DA CAVIDADE NASAL (COVACIU ET AL.) NA TEMPERATURA ENCEFÁLICA E RETAL DE PORCOS.	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. VARIAÇÃO DA TEMPERATURA CEREBRAL ESQUERDA (T _{CE}) EM RELAÇÃO À TEMPERATURA BASAL. A REDUÇÃO DA T _{CE} TORNOU-SE SIGNIFICATIVA NOS PRIMEIROS 5 MINUTOS ($P<0,0004$). VALORES EXPRESSOS EM MÉDIAS.	50
TABELA 2. VARIAÇÃO DA TEMPERATURA CEREBRAL DIREITA (T _{CD}) EM RELAÇÃO À TEMPERATURA BASAL. A REDUÇÃO DA T _{CD} TORNOU-SE SIGNIFICATIVA NOS PRIMEIROS 5 MINUTOS ($P<0,0002$). VALORES EXPRESSOS EM MÉDIAS.	51
TABELA 3. DIFERENÇA ENTRE AS TEMPERATURAS CEREBRAIS ESQUERDA (T _{CE}) E DIREITA (T _{CD}) DURANTE O EXPERIMENTO. A DIFERENÇA ENTRE AS TEMPERATURAS CEREBRAIS DIREITA E ESQUERDA TORNOU-SE SIGNIFICATIVA APÓS 20 MINUTOS ($P=0,014$) E PERMANECEU SIGNIFICATIVA ATÉ O FIM DO RESFRIAMENTO. VALORES EXPRESSOS EM MÉDIAS.	52
TABELA 4. TEMPERATURAS CENTRAIS NO INÍCIO (T ₀) E FIM DO EXPERIMENTO (T ₆₀). AS TEMPERATURAS RETAL (T _R), DA ARTÉRIA PULMONAR (T _A) E ESOFÁGICA (T _E) NÃO APRESENTARAM VARIAÇÃO SIGNIFICATIVA.	53
TABELA 5. DIFERENÇA ENTRE AS TEMPERATURAS CEREBRAL ESQUERDA (T _{CE}) E ESOFÁGICA (T _E), A CADA 5 MINUTOS, DURANTE O EXPERIMENTO.....	54

RESUMO

Paiva BL. Novo método de hipotermia encefálica exclusiva através de resfriamento nasofaríngeo: modelo experimental em suínos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; (Brasil), 2014.

INTRODUÇÃO: Evidências relevantes acerca dos benefícios da hipotermia terapêutica provieram da utilização de técnicas de resfriamento sistêmico. Essas técnicas, no entanto, podem causar complicações graves que poderiam ser evitadas com métodos de hipotermia encefálica seletiva. O presente estudo objetiva: 1) verificar a viabilidade da hipotermia encefálica exclusiva através de um sistema de resfriamento nasofaríngeo concomitante ao de preservação da temperatura corpórea em suínos e 2) investigar os efeitos da hipotermia encefálica exclusiva nas variáveis fisiológicas sistêmicas e encefálicas. **MÉTODOS:** Dez suínos híbridos foram submetidos a resfriamento nasofaríngeo durante 60 minutos e subsequente reaquecimento espontâneo. Foram obtidos dados referentes a: pressão arterial média, débito cardíaco, temperatura encefálica, pressão parcial de oxigênio do tecido encefálico (PbtO₂, do inglês, *pressure of brain tissue O₂*), velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias encefálicas, índice de resistência e índice de pulsatilidade. **RESULTADOS:** O resfriamento nasofaríngeo associou-se à um decréscimo gradual da temperatura encefálica, que foi mais marcante no hemisfério cerebral esquerdo ($p < 0,01$). Neste hemisfério, houve redução de $1,47 \pm 0,86^{\circ}\text{C}$ nos primeiros 5 minutos ($p < 0,01$), $2,45 \pm 1,03^{\circ}\text{C}$ aos 10 minutos e $4,45 \pm 1,36^{\circ}\text{C}$ após 1 hora ($p < 0,01$). A diferença entre as temperaturas cerebral sistêmica foi $4,57 \pm 0,87^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,01$). As temperaturas centrais (retal, esofágica e da artéria pulmonar), assim como a hemodinâmica encefálica e sistêmica, mantiveram-se estáveis durante o procedimento. Houve diminuição significativa da PbtO₂, concomitantemente ao decréscimo da temperatura encefálica. **CONCLUSÕES:** A indução de hipotermia encefálica exclusiva é possível através de resfriamento nasofaríngeo associado a medidas de preservação da temperatura sistêmica. O resfriamento encefálico exclusivo não influencia as funções hemodinâmicas sistêmicas e encefálicas, contudo reduz significativamente a PbtO₂.

Descritores: 1.Hipotermia induzida/métodos 2.Nasofaringe 3.Cavidade nasal 4.Suínos 5.Experimentação animal 6.Desenho de equipamento 7.Monitorização fisiológica 8.Ultrassonografia Doppler transcraniana 9.Nível de oxigênio 10.Lesões encefálicas

ABSTRACT

Paiva BL. *New method of exclusive brain hypothermia by means of nasopharyngeal cooling: swine experimental study* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; (Brasil), 2014.

INTRODUCTION: Relevant evidences for the use of therapeutic hypothermia derive from studies using whole body cooling methods. These methods can lead to serious complications. To avoid such complications, selective brain cooling methods were developed. The objective of this study was: 1) to verify the feasibility of exclusive brain hypothermia by means of nasopharyngeal cooling along with measures of systemic temperature preservation in an experimental swine model, and 2) to investigate the influence of the exclusive brain cooling on cerebral and systemic hemodynamics as well as on cerebral oxygenation. **METHODS:** Ten hybrid swine underwent nasopharyngeal cooling for 60 minutes, followed by spontaneous rewarming. A number of physiological variables were monitored: arterial blood pressure, cardiac output, temperature in the right and left cerebral hemispheres, pressure of brain tissue O₂, cerebral blood flow velocities, resistance index, and pulsatility index. **RESULTS:** Nasopharyngeal cooling was associated with decrease in brain temperature, which was more significant in the left cerebral hemisphere ($p < 0.01$). There was a reduction of $1.47 \pm 0.86^{\circ}\text{C}$ in the first 5 minutes ($p < 0.01$), $2.45 \pm 1.03^{\circ}\text{C}$ within 10 min, and $4.45 \pm 1.36^{\circ}\text{C}$ after 1 hour ($p < 0.01$). The brain–core gradient was $4.57 \pm 0.87^{\circ}\text{C}$ ($p < 0.001$). Rectal, esophageal, and pulmonary artery temperatures, as well as brain and systemic hemodynamics, remained stable during the procedure. PbtO₂ values significantly decreased following the brain cooling. **CONCLUSION:** Achievement of exclusive brain hypothermia is feasible by means of nasopharyngeal cooling associated with measures of systemic temperature preservation. Selective brain cooling does not influence both systemic and cerebral hemodynamics, except PbtO₂, which decreased significantly.

Descriptors: 1.Hypothermia, induced/methods 2.Nasopharynx 3.Nasal cavity 4.Swine 5.Animal experimentation 6.Equipment design 7.Physiological monitoring 8.Transcranial Doppler ultrasonography 9.Level oxygen 10.Brain injury.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A hipotermia terapêutica (HT) é considerada, na atualidade, uma terapia neuroprotetora eficaz. Sua aplicação está indicada nas diretrizes da *American Heart Association*¹ e nas revisões sistemáticas de *The Cochrane Collaboration*² para doentes que permanecem comatosos após reversão de parada cardiorrespiratória (PCR). Condições clínicas como acidente vascular encefálico (AVE)³ e traumatismo cranioencefálico (TCE)⁴ podem beneficiar-se dessa terapia, contudo sua recomendação ainda é motivo de controvérsia.

A HT foi inicialmente induzida através de métodos que diminuem a temperatura de todo o corpo, denominados métodos de resfriamento sistêmico. A redução da temperatura corpórea promove a proteção encefálica, porém pode produzir complicações sistêmicas graves⁵⁻⁸; portanto, o resfriamento terapêutico deveria, idealmente, ocorrer somente no encéfalo (hipotermia encefálica exclusiva).

Para evitar os efeitos deletérios do resfriamento corpóreo, métodos de resfriamento encefálico seletivo têm sido desenvolvidos. Entre os mais promissores para o uso em seres humanos, aqueles que induzem o resfriamento da região nasofaríngea possibilitam hipotermia encefálica efetiva⁹⁻¹² e são pouco invasivos.

Até o momento, nenhum dos métodos nasofaríngeos foi capaz de alcançar a hipotermia encefálica exclusiva. Apesar de sua eficácia na promoção do resfriamento encefálico, ainda se observam reduções da temperatura corporal de até 2,5 graus Celsius¹³, o que pode ocasionar

efeitos deletérios sistêmicos. A necessidade de desenvolver métodos capazes de resfriar mais seletivamente o encéfalo justifica esta tese de doutorado.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Verificar viabilidade de indução de hipotermia encefálica exclusiva utilizando um novo dispositivo de resfriamento nasofaríngeo, associado a um sistema de preservação da temperatura sistêmica.
- Investigar os efeitos da hipotermia encefálica exclusiva nas variáveis fisiológicas sistêmicas e encefálicas.

REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Aspectos gerais e históricos

HT é um método de tratamento amplamente indicado para promover neuroproteção. De acordo com a intensidade do resfriamento corpóreo, quatro níveis de temperatura-alvo podem ser almejados: 35 a 32°C (hipotermia leve), 32 a 28°C (hipotermia moderada), 28 a 20°C (hipotermia acentuada) e inferior a 20°C (hipotermia profunda)¹⁴.

A HT pode ser seletiva ou não seletiva. A hipotermia não seletiva, denominada sistêmica ou corpórea, é induzida através de resfriamento em todo o corpo, com consequente resfriamento do sistema nervoso central. O resfriamento sistêmico pode ocasionar complicações graves^{15–18}. Por esta razão, a hipotermia seletiva tem sido pesquisada com propósito de resfriar preferencialmente o encéfalo.

Na antiguidade, entre os egípcios, romanos e gregos, a hipotermia era utilizada com finalidade terapêutica^{19–21}, principalmente para controlar hemorragias. Durante as batalhas napoleônicas, um cirurgião francês, o barão Dominique Jean Larrey (1766-1842), notou que os soldados feridos e com hipotermia, que eram aquecidos próximos a fogueiras, apresentavam menor chance de sobrevivência, em comparação com aqueles que permaneciam com baixas temperaturas corpóreas²², longe das fogueiras.

As publicações dos anos de 1940 mencionavam a utilização da hipotermia no traumatismo cranioencefálico (TCE)²³. Nos anos 50, a hipotermia com objetivo de proteção do sistema nervoso foi empregada

durante cirurgias cardíacas^{24,25} e de aorta^{26,27}, nas quais havia necessidade de parada circulatória completa.

Os primeiros ensaios clínicos, com número limitado de doentes, foram iniciados nos anos 60^{28,29}. A maioria dos estudos induziram temperaturas corpóreas abaixo de 30°C e, conseqüentemente, obtiveram resultados desapontadores devido aos efeitos adversos graves. Novos ensaios clínicos passaram a ser desencorajados. No entanto, neste período, experimentos em animais demonstraram que temperaturas-alvo entre 32 e 35°C causavam efeitos colaterais mais amenos e controláveis³⁰⁻³³.

Um caso de acidente durante prática de esqui apresentou grande repercussão pública³⁴ e reascendeu as discussões acerca do uso terapêutico da hipotermia. Em 1999, a médica sueca Anna E. J. Bågenholm caiu em um lago parcialmente congelado e permaneceu submersa por 80 minutos. Ela foi resgatada em PCR e reanimada durante 40 minutos. Surpreendentemente, ela sobreviveu ao acidente com poucas sequelas neurológicas. O desfecho neurológico positivo desse episódio foi atribuído à hipotermia corpórea. Este caso trouxe novas motivações para a pesquisa neste campo em seres humanos.

Em 2002, dois estudos clínicos, controlados e randomizados, sobre o papel da HT após PCR foram publicados na revista *The New England Journal of Medicine* e demonstraram resultados de sobrevida animadores^{35,36}. Pela primeira vez, a comunidade científica havia se convencido de que os benefícios da hipotermia poderiam transpor às suas potenciais complicações. Uma metanálise publicada por *Collaborative Group*

on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest, em 2005, confirmou os resultados positivos da HT³⁷. As principais associações médicas mundiais passaram a recomendar a HT nos doentes que sobrevivem após PCR^{1,38-40}. Revisões sistemáticas mais recentes mantêm a indicação da HT na PCR^{2,41}. Apesar disso, a HT ainda é pouco conhecida e, portanto, indicada de modo inconsistente em vários países. Outras patologias neurológicas agudas como o TCE passaram a ser tratadas com hipotermia.

3.2. Influência da hipotermia nos processos metabólicos celulares e nos mecanismos de lesão neuronal

A isquemia tecidual decorrente da diminuição de oferta de O₂ e nutrientes pode provocar lesão neuronal, que pode ser atenuada com a HT. Diversos mecanismos bioquímicos causam lesão neuronal e podem ser prevenidos ou atenuados⁴².

Considerando os diferentes tecidos animais, o tecido nervoso caracteriza-se por grande vulnerabilidade à isquemia e hipóxia devido à sua alta taxa de metabolismo aeróbico e baixa tolerância à anaerobiose⁴³. A redução da taxa metabólica neuronal, induzida pela hipotermia, diminui o consumo celular de glicose e O₂ e mantém a vitalidade celular por tempo mais prolongado⁴⁴. Estima-se redução de 5% a 7% na taxa de metabolismo neuronal para cada grau Celsius de decréscimo da temperatura tecidual^{45,46}. Atribui-se a neuroproteção promovida pela HT à diminuição da atividade metabólica celular, contudo outros mecanismos de proteção celular devem ser considerados.

Durante a isquemia tecidual, as reservas de fosfato de alta energia são rapidamente consumidas, o que acomete os processos bioquímicos intracelulares. Como consequência, múltiplas cascatas de lesão celular são deflagradas e, se não forem revertidas a tempo, culminam em morte celular. Nesse processo, ressalta-se o comprometimento da homeostase iônica que é caracterizado por influxo de Ca^{++} para o compartimento intracelular e produção excessiva de radicais livres^{47,48}. O aumento da concentração de Ca^{++} no interior das células e o acúmulo de glutamato tecidual provocam descargas elétricas excitatórias anormais nos neurônios. Os íons Ca^{++} favorecem a liberação de citocromo C que, por sua vez, leva à ativação da caspase 9, determinando o mecanismo de apoptose celular⁴⁹. Concomitantemente, respostas inflamatórias e imunológicas à isquemia são deflagradas e provocam disfunção da barreira hematoencefálica, aumento da permeabilidade microcirculatória⁵⁰, edema^{51,52}, infiltração tecidual de leucócitos, fagocitose de células ou matrizes celulares desvitalizadas, síntese de produtos tóxicos, ampliação adicional do dano tecidual e tumefação tecidual. Mediadores pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , do inglês, *tissue necrosis factor alpha*) e a interleucina 1 (IL-1) são liberados por astrócitos, micróglia e células endoteliais, mesmo com a reperfusão sanguínea tecidual. Esses efeitos podem persistir até cinco dias pós-reperfusão tecidual⁵³.

A hipotermia promove: 1) preservação de fosfatos de alta energia, 2) redução do acúmulo de metabólitos tóxicos^{54–56}, 3) melhora da homeostase iônica, 4) inibição da ativação da caspase 9^{57–59}, 5) bloqueio do influxo de

cálcio, 6) prevenção do acúmulo de glutamato^{47,60,61}, 7) redução dos processos neuroexcitatórios^{47,48,53,60–68}, 8) menor acúmulo de radicais livres (que permite maior suficiência dos mecanismos endógenos antioxidantes)^{47,48} e 9) atenuação da disfunção mitocondrial⁶⁹. Por conseguinte, a hipotermia previne o agravamento do processo de apoptose celular⁵⁸.

A hipotermia também minora a reação inflamatória induzida pela isquemia^{70,71} e ameniza as lesões causadas pela reperfusão sanguínea tecidual^{64,65}. Neste contexto, ressalta-se a diminuição da produção de óxido nítrico, um agente-chave no desenvolvimento de lesão tecidual pós-isquêmica⁵³ e preservação da integridade da barreira hematoencefálica^{51,52} com consequente atenuação da tumefação tecidual.

A HT tornou-se um dos tratamentos mais promissores para prevenção de lesões encefálicas isquêmicas pois atua efetivamente e simultaneamente em diversos mecanismos bioquímicos de lesão tecidual.

3.3. Aplicações clínicas da HT

3.3.1. Pós-PCR

A HT é recomendada no período pós-PCR, em doentes que evoluíram com restauração cardiocirculatória dentro de 60 minutos, sem recuperação neurológica satisfatória.

A utilização da HT no período pós-ressuscitação de PCR causada por taquicardia ou fibrilação ventricular baseia-se em diversos estudos clínicos não randomizados^{8,72–76}, dois estudos clínicos controlados e

randomizados^{35,36} e duas metanálises^{2,41}. A PCR decorrente de assistolia apresenta prognóstico clínico mais desfavorável, em relação às outras modalidades de PCR, e a evidência da eficácia da HT nesse contexto é pouco consistente^{6,77}.

Nielsen et al. (2013) avaliaram a HT com resfriamento sistêmico a 33°C e a 36°C e mostraram que a hipotermia mais intensa não proporciona benefício adicional⁷⁸. Este resultado pode ser atribuído ao tempo reduzido da HT (36 horas), que pode ser insuficiente para proteger o sistema nervoso de lesões secundárias pós-PCR.

A HT deve ser rapidamente iniciada em doentes com PCR, uma vez que a instituição precoce da HT, ainda durante a ressuscitação cardiopulmonar, parece aumentar a probabilidade de reversão da PCR, assim como de sobrevida dos doentes⁷⁹⁻⁸¹.

3.3.2. Traumatismo cranioencefálico

A HT é empregada no TCE grave com propósito de promover neuroproteção^{82,83} e controlar a hipertensão intracraniana (HIC)⁸²⁻⁸⁶. Dois protocolos de HT podem ser aplicados: 1) hipotermia com duração preestabelecida de até 48 horas (protocolo de curto prazo) ou 2) hipotermia com duração superior a 48 horas e/ou até normalização da pressão intracraniana (protocolo de longo prazo, que pode ser guiado por meta terapêutica).

Fox et al.⁴, em 2010, publicaram uma revisão sistemática com metanálise que incluiu 12 ensaios clínicos, randomizados e controlados, totalizando 1327 participantes. Oito destes estudos utilizaram o protocolo de

longo prazo (guiado ou não por meta terapêutica), enquanto 4 estudos, protocolo de curto prazo. Estudos que empregaram protocolo de longo prazo, guiado ou não por meta terapêutica, revelaram diminuição da mortalidade (RR 0,62; IC 95%; 0,51-0,76) e melhora do desfecho neurológico (RR 1,68; IC 95%; 1,44-1,96) dos doentes submetidos à HT. Em termos de mortalidade, a redução do risco absoluto foi 16% (IC 95%; 10%-22%), com número necessário para tratar (NNT) de 7 (IC 95%; 4,5-10). Em relação à melhora do desfecho neurológico, a redução do risco absoluto foi 26% (IC 95%; 19%-33%), correspondendo a NNT de 4 (IC 95%; 3,0-5,3). Não foi possível demonstrar benefício da HT de curto prazo (≤ 48 horas) no tocante à mortalidade (RR 0,98; IC 95%; 0,75-1,30) e desfecho neurológico (RR 1,31; IC 95%; 0,94-1,83) (Figura 1). Apesar da heterogeneidade dos estudos e de seus resultados, esta metanálise consolidou os benefícios da HT na mortalidade e desfecho neurológico dos doentes com TCE grave (escore ≤ 8 na escala de coma de Glasgow). Recomenda-se que independentemente dos valores iniciais da PIC, deve-se instituir precocemente uma hipotermia leve ou moderada (34°C a 32°C), com duração de pelo menos 72 horas (de longo prazo) e/ou até a normalização da pressão intracraniana (PIC). É possível que benefícios adicionais possam ser obtidos quando da instituição ultra precoce da HT, ainda na fase pré-hospitalar ou na sala de admissão hospitalar⁴.

A eficácia da HT no controle da HIC foi sugerida por vários autores⁸²⁻⁸⁶, no entanto, não se estabeleceu relação entre o controle da HIC e o aumento de sobrevida dos doentes com TCE grave.

Fig. 2. Forest plot showing relative risk of mortality in trials of short- and long-term cooling compared with standard therapy. CI = confidence interval; TBI = traumatic brain injury.

Figura 1. Comparação dos riscos relativos de mortalidade dos ensaios clínicos que utilizaram resfriamento sistêmico de curto e longo prazo.

FONTE: Fox et al. CJEM 2010;12:355–64 (reprodução autorizada).

3.3.3. Outras indicações

3.3.3.1. Acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi)

Estudos observacionais indicaram que doentes com AVEi e temperatura corpórea mais elevada apresentam pior desfecho neurológico⁸⁷; portanto, na rotina de atendimento clínico destes doentes, sugere-se que a hipertermia deva ser evitada. Por outro lado, resultados obtidos por estudos pré-clínicos, em modelos experimentais, sugerem que a HT é um tratamento neuroprotetor promissor para o AVEi⁸⁸, embora seu papel não esteja estabelecido nesta condição. A hipotermia apresenta efeito biológico limitado na região central do tecido infartado, contudo atua em região de penumbra isquêmica, modulando os processos bioquímicos de lesão e morte celular. A redução acentuada da atividade metabólica em região de penumbra isquêmica através da HT pode evitar lesões celulares secundárias⁶.

A HT indicada para o AVEi foi avaliada por casuísticas com amostras pequenas, as quais sugeriram que este procedimento é seguro e viável⁸⁹. A indução da hipotermia moderada pode auxiliar a controlar a HIC causada por infarto isquêmico maligno do território da artéria cerebral média e, consequentemente, melhorar o resultado clínico dos pacientes^{90,91}. É possível também associar a HT com a hemicraniectomia descompressiva nos doentes que evoluem com infarto maligno do território da artéria cerebral média. Estudo prospectivo e randomizado, conduzido por Els et al.⁹², avaliou 25 doentes que apresentavam infarto isquêmico agudo acometendo mais de 2/3 de um hemisfério cerebral. Seis meses depois, utilizando a escala de

AVE do *National Institutes of Health* dos EUA, a comparação entre o grupo submetido à descompressão cirúrgica isolada e aquele tratado com descompressão cirúrgica e HT moderada revelou tendência de resultado neurológico mais favorável no grupo submetido à combinação de ambos os procedimentos (hemicraniectomia e hipotermia), embora não se tenha alcançado significância estatística.

3.3.3.2. Hemorragia subaracnóidea (HSA)

HSA causada por aneurisma intracraniano é uma condição clínica potencialmente grave. Doentes com HSA, vasoespasma grave, isquemia encefálica e HIC refratária apresentam mortalidade de 95% e sequelas neurológicas de 100%^{93,94}.

A hipertermia (ou febre) constitui complicação da HSA, podendo acometer a maioria desses doentes, em especial, os casos graves associados à hemorragia intraventricular⁹⁵. É considerada fator independente de desfecho clínico desfavorável⁹⁶; consequentemente, deve-se controlar a febre nestes doentes, mesmo na ausência de focos infecciosos⁹⁷.

A HT pode ser indicada para o controle da HIC refratária a medidas usuais. Em uma casuística de 441 doentes com HSA, Seule et al.⁹⁸ verificaram que 100 doentes (22%) desenvolveram HIC ou vasoespasma encefálico refratários ao tratamento convencional. Destes, 13 doentes receberam isoladamente HT e 87 doentes, HT associada a barbitúrico. Noventa dos 100 doentes foram avaliados após um ano, de acordo com *Glasgow Outcome Scale* (GOS): 32 evoluíram com pontuação 4 ou 5

(desfecho favorável), 14 com pontuação 3 (com sequela grave), 1 apresentou pontuação 2 (em estado vegetativo) e 43 com pontuação 1 (óbito).

O tratamento de vasoespasma encefálico com HT pode ser benéfico⁹⁸. Em modelo experimental de HSA em ratos, Piepgras et al.⁹⁹ demonstraram que a hipotermia moderada pode atenuar o processo de lesão encefálica, avaliada por ressonância magnética com coeficiente de difusão aparente, se iniciada até 60 minutos do início da isquemia encefálica. Thomé et al.¹⁰⁰ mostraram, igualmente em ratos, que a isquemia encefálica relacionada à hipoperfusão sanguínea secundária à HIC pode ser minimizada com HT.

3.3.3.3. Hipotermia intraoperatória

Nos anos de 1950, Bigelow et al. pesquisaram, em modelo experimental, o papel da hipotermia durante cirurgia cardíaca^{24,25}. Atualmente, a técnica de hipotermia intraoperatória pode ser empregada nas cirurgias neurológicas^{101,102}, cardíacas¹⁰³ e dos grandes vasos^{104,105} com intuito de promover proteção dos órgãos, principalmente do encéfalo e da medula espinal, durante oclusões arteriais e parada circulatória total. A diferença marcante entre hipotermia intraoperatória e HT aplicada nas demais condições (pós-PCR, TCE e etc.) é que, na primeira, a hipotermia pode ser iniciada antes do insulto tecidual e mantida durante e após deste, o que proporciona melhor proteção tecidual.

3.3.3.3.1. Neurocirurgia

A indicação de hipotermia durante cirurgia de aneurismas intracranianos não está consolidada no momento. Revisão sistemática realizada por Zhao et al. (2012) não conseguiu demonstrar superioridade da hipotermia intraoperatória leve sobre a normotermia nas cirurgias de aneurismas intracranianos¹⁰¹. Por outro lado, revisão sistemática publicada por *The Cochrane Collaboration*¹⁰² sugeriu que a hipotermia durante cirurgias de aneurisma intracraniano pode evitar a morte ou promover menor dependência nas atividades da vida diária. Novos estudos devem ser conduzidos para definir o papel da HT neste contexto médico.

3.3.3.3.2. Cirurgia dos grandes vasos e proteção medular

A hipotermia intraoperatória pode ser indicada para proteger a medula espinal durante cirurgia de aorta. É conhecido que déficits neurológicos associados a esse procedimento ocorrem em 5% a 40% dos doentes, dependendo da duração da interrupção sanguínea e da porção da aorta submetida à operação⁶. A hipotermia proporciona maior tempo de tolerância da medula espinal à isquemia¹⁰⁶. Modelos experimentais revelaram que o tempo de interrupção sanguínea na aorta, necessário para provocar comprometimento da medula espinal, aumentou duas a três vezes nos animais submetidos à hipotermia leve^{107,108}. Dois métodos de resfriamento da medula espinal podem ser usados durante a cirurgia de aneurisma de aorta toracoabdominal: o resfriamento regional¹⁰⁹ e o resfriamento sistêmico

através da circulação extracorpórea^{104,105}. Frank et al. reportaram ausência de complicações neurológicas em uma casuística de 20 doentes submetidos a resfriamento sistêmico a 30°C durante cirurgia de aneurisma toracoabdominal¹¹⁰. Cambria et al.¹⁰⁹ avaliaram 70 doentes submetidos a resfriamento epidural para proteção medular durante cirurgia de aneurisma de aorta toracoabdominal e relataram incidência mais baixa de déficit neurológico nestes doentes (2,9%) em comparação com dados de controle histórico (23%). Apesar de amplamente empregada nas cirurgias do arco aórtico, não há trabalhos com qualidade metodológica apropriada sobre este assunto.

3.3.3.3.3. Cirurgia cardíaca

Cerca de 30% a 80% dos doentes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea apresentam déficit cognitivo no primeiro mês após operação; ulteriormente, 30% dos doentes persistem com déficit cognitivo^{111,112}. A causa presumida desta complicação é atribuída às lesões encefálicas isquêmicas associadas às anormalidades circulatórias e embolias encefálicas. Estudo randomizado e controlado, conduzido por Nathan et al., investigou os efeitos do resfriamento corpóreo durante e após cirurgia da artéria coronária com *bypass* cardiopulmonar¹⁰³ e revelou menor incidência de déficit cognitivo nos doentes submetidos à hipotermia (48%) versus indivíduos saudáveis (62%), após uma semana da cirurgia. A análise destes doentes após 5 anos revelou benefício mais modesto do uso da hipotermia¹¹³. Revisão sistemática¹¹⁴ não demonstrou vantagem da hipotermia na prevenção de complicações neurológicas nos doentes

submetidos à cirurgia de *bypass* da artéria coronária. Apesar da redução da taxa de acidente vascular encefálico nestes doentes, observou-se elevação da mortalidade associada a complicações decorrentes da hipotermia intraoperatória.

3.4. Complicações associadas à hipotermia corpórea

A hipotermia corpórea pode causar complicações sistêmicas nas esferas metabólicas, hidroeletrolíticas, circulatórias, infecciosas e da coagulação sanguínea, o que podem reduzir o benefício do procedimento¹⁵⁻¹⁸.

Em termos metabólicos e hidroeletrolíticos, a hipotermia corpórea reduz a liberação de insulina no pâncreas e a sensibilidade dos receptores de insulina. Ambos os efeitos provocam hiperglicemia, que é deletéria a pacientes neurológicos⁵⁷. A função tubular renal é afetada, levando à perda de eletrólitos como potássio, magnésio e fosfato¹¹⁵ e, consequentemente, risco de arritmia cardíaca^{116,117}; a hipomagnesemia pode, isoladamente, ter associação com desfecho neurológico desfavorável^{116,117} enquanto, a hipofosfatemia, com risco de infecção¹¹⁸. Convém ressaltar que o reaquecimento corporal acresce o risco de hipercalemia devido à liberação do potássio acumulado no compartimento intracelular durante hipotermia¹¹⁹. A hipotermia estimula, também, diurese através do mecanismo do peptídeo natriurético atrial¹²⁰.

Quanto aos aspectos hemodinâmicos, a hipotermia corpórea pode associar-se à redução da frequência e do débito cardíaco^{8,36,121,122}. A PA permanece, em geral, estável durante a hipotermia leve^{36,122}, podendo, em

alguns indivíduos, elevar-se devido ao aumento da resistência vascular periférica¹²³, ou, reduzir-se, conforme observada em alguns pacientes submetidos à hipotermia profunda¹²². A contratilidade miocárdica tende a elevar-se possivelmente devido à hipersensibilidade miocárdica ao cálcio¹²¹. Em vista das informações apresentadas, as respostas dos pacientes hipotérmicos às drogas podem ser diferentes daquelas observadas nos pacientes normotérmicos; portanto, drogas vasoativas devem ser indicadas somente em condição de hipotensão arterial significativa¹²⁴ e a utilização de marca-passos para normalizar a FC deve ser evitada¹²⁵.

A hipotermia reduz a migração leucocitária, a fagocitose e a síntese de citocinas próinflamatórias¹¹⁹, o que elevam o risco de infecção respiratória, dentre outras¹²⁶. Temperaturas sistêmicas $<34^{\circ}\text{C}$ também podem causar distúrbios da coagulação sanguínea ao diminuir as atividades enzimáticas e plaquetárias, e, conseqüentemente, complicações hemorrágicas nos doentes politraumatizados^{127,128}.

3.5. Cuidados na implementação da hipotermia terapêutica

A instituição da HT requer cuidados para otimizar os benefícios e evitar as complicações. Os sensores dos termômetros devem ser posicionados na luz do reto, esôfago ou bexiga. Não se recomenda a mensuração da temperatura axilar devido à vasoconstrição cutânea ocasionada pelo resfriamento (a temperatura axilar pode diferir da central em até 2°C)^{129–131}.

Durante a hipotermia, os pacientes devem ser monitorados em unidades de terapia intensiva para identificar precocemente as possíveis complicações dessa terapia. A monitoração da pressão sanguínea arterial

com método invasivo (PAi), associada a estimativas do índice cardíaco (IC) e da variação do volume sistólico (VVS), auxiliam a detecção de complicações cardiocirculatórias¹³².

A monitorização neurológica e do nível de sedação tem igual importância nos doentes com lesão encefálica aguda¹³³. Estes dados são úteis para distinguir os diferentes estados da consciência¹³⁴. A monitoração de gases corpóreos como O₂ e CO₂ possibilita adequação ventilatória de cada doente.

A HT deve ser iniciada precocemente com intuito de favorecer proteção encefálica e resultados satisfatórios; retardo na sua indicação leva a resultados negativos^{135,136}. Contudo, em algumas situações clínicas, os benefícios neuroprotetores da HT podem ser observados em até oito horas do início do evento isquêmico encefálico¹³⁷⁻¹³⁹.

A execução da terapia de hipotermia compreende duas etapas: a fase de indução e de manutenção da hipotermia. A fase de indução refere-se ao intervalo de tempo entre a instalação do sistema de resfriamento corpóreo e a constatação da redução da temperatura do paciente. A fase de manutenção compreende o momento em que a temperatura-alvo é atingida e o período em que a temperatura corpórea é mantida dentro da faixa planejada. Algumas técnicas são mais apropriadas para indução da hipotermia e, outras, para manutenção da temperatura do doente. Sistemas que provocam rápido decaimento da temperatura corpórea são mais adequados para indução da HT. Esses métodos tendem a resfriar o organismo para valores de temperatura inferiores aos valores planeados

como, por exemplo, o método de infusão venosa de soluções resfriadas. Para a manutenção da hipotermia, o sistema deve possuir um mecanismo automático de controle térmico, o qual aciona ou desliga o sistema, conforme necessidade. Em geral, são sistemas pouco efetivos para a indução do resfriamento corporal devido à sua ação gradual e controlada.

O reaquecimento corpóreo é parte integrante do planejamento da HT e deve ser lento, obedecendo a velocidades entre 0,5 e 1°C por hora¹²⁶, para evitar complicações.

3.6. Técnicas de hipotermia terapêutica

A HT pode ser seletiva ou não seletiva. A HT seletiva consiste no resfriamento de um órgão (como o encéfalo) ou de um conjunto de órgãos. A HT não seletiva, conhecida como hipotermia sistêmica, convencional ou corpórea, caracteriza-se por resfriamento de todo o corpo, incluindo o encéfalo. A maioria dos estudos que fundamenta as indicações de HT em seres humanos empregou métodos de HT sistêmica.

Os métodos de HT seletiva, desenvolvidos mais recentemente, resfriam preferencialmente o encéfalo. A pesquisa desses métodos proveio da necessidade de evitar as complicações ocasionadas pelo resfriamento sistêmico.

3.6.1. Métodos de HT não seletiva

A técnica tradicional de indução da hipotermia corpórea fundamenta-se no mecanismo de resfriamento da superfície cutânea²³ e foi aplicada nos principais estudos que comprovaram os benefícios clínicos da HT^{35,36}. Um

dos ensaios clínicos, realizado na Austrália³⁶, utilizou bolsas geladas na superfície cutânea de doentes no período pós-PCR. Outro estudo, conduzido na Europa³⁵, empregou mantas térmicas com convecção de ar frio. Estas técnicas permitem velocidade de resfriamento em torno de 0,6°C por hora a 0,9°C por hora^{35,36}. Em um sistema baseado na imersão do paciente em líquido gelado (Figura 2), a velocidade de resfriamento é, em média, 1°C por hora¹⁴⁰; no entanto, mais da metade dos casos atingiu temperaturas indesejadas (<32°C).

Figura 2. Sistema de resfriamento de superfície corpórea baseado na técnica de imersão do doente em líquido gelado.

FONTE: <http://www.life-recovery.com>.

A infusão de solução fisiológica⁷⁷ ou de Ringer com lactato¹⁴¹ a 4°C é um método de HT bastante estudado. Ensaio clínico demonstrou que essa intervenção, de baixo custo e de aplicação imediata, diminui a temperatura corpórea em 2°C a 4°C na dose de 40 ml/kg e pode ser considerada o principal método de indução de hipotermia, todavia sua efetividade na manutenção da temperatura corpórea é limitada¹⁴², sendo necessário combiná-la com outros métodos.

HT não seletiva promovida por sistemas de controle automático da temperatura-alvo pode amenizar riscos de resfriamento não controlado. O dispositivo que realiza trocas de calor por meio de placas aderidas à pele, utilizando-se gel hidrofílico para melhorar o contato entre as partes, encobre aproximadamente 40% da superfície corporal. Este sistema emprega o princípio da circulação de água gelada no interior das placas; a temperatura da água é continuamente ajustada considerando a temperatura corporal na faixa preestabelecida. Esta técnica é usualmente bem tolerada e apresenta baixo risco de complicações cutâneas, embora graves quando presentes¹⁴³ (Figura 3).

Figura 3. Sistema de resfriamento de superfície corpórea por meio de contato entre a pele do doente e placas esfriadoras que funcionam com circulação de água gelada no seu interior.

FONTE: <http://www.medivance.com>.

Os trajes que induzem resfriamento não seletivo da superfície corpórea não apresentam contato muito eficaz com a pele, pois não utilizam gel. Esses trajes também baseiam-se no mecanismo de circulação de água

gelada em seu interior, regulado de acordo com a temperatura sistêmica almejada (Figura 4, Figura 5 e Figura 6).

Figura 4. Sistema de resfriamento de superfície corpórea através de trajes, nos quais circula água gelada no seu interior.

FONTE: <http://www.cszmedical.com>.

Figura 5. Sistema de resfriamento de superfície corpórea por meio do uso de trajes com circulação de água gelada no seu interior (traje com outro formato)

FONTE: <http://www.mtre.com>.

Figura 6. Sistema de resfriamento de superfície corpórea utilizando placas esfriadoras aderidas à pele e circulação de água gelada no interior das placas.

FONTE: <http://www.newscenter.philips.com>.

Ao invés das placas de contato ou trajes, colchões que utilizam mecanismo de circulação de água fria podem igualmente induzir resfriamento sistêmico, com a vantagem de instalação mais simples¹⁴⁴ (Figura 7).

Figura 7. Sistema de resfriamento de superfície corpórea através de colchões com circulação de água gelada no seu interior.

FONTE: <http://www.newmedical.com.au>

Os sistemas intravasculares de resfriamento sanguíneo são eficazes para induzir e manter a hipotermia corpórea^{145–148}. Um dos sistemas é composto por cateteres com balonetes, nos quais circulam soluções resfriadas (Figura 8). Esses cateteres são posicionados em veias de grande

calibre como as veias subclávias e jugulares internas e podem ser utilizados para infusão de medicamentos. Outro sistema intravascular de resfriamento sanguíneo utiliza um cateter metálico (no qual circula um líquido resfriado) que é posicionado na veia cava inferior através de punção da veia femoral (Figura 9). Diferentemente do sistema descrito anteriormente, não pode ser utilizado como cateter venoso central, o que exige punção venosa central adicional^{149–151}.

Figura 8. Sistema intravascular de resfriamento sanguíneo. Os cateteres intravasculares possuem balonetes, nos quais circulam soluções resfriadas em seu interior.

FONTE: <https://www.zoll.com>.

Figura 9. Sistema de resfriamento corpóreo através de cateteres intravasculares com superfície texturizada e circulação de solução resfriada em seu interior.

FONTE: <http://www.healthcare.philips.com>

A velocidade de resfriamento corpóreo, promovida pelos sistemas intravasculares de arrefecimento sanguíneo, é de 0,5°C/hora a 1°C/hora^{145,151}; esta velocidade dificulta sua utilização na indução da HT.

As limitações dos cateteres intravasculares de resfriamento sanguíneo referem-se às complicações inerentes ao uso de cateteres venosos centrais, como infecção no local da sua punção¹⁵², acidentes de punção e trombose do cateter e/ou da veia puncionada¹⁵³. Sistemas que utilizam cateteres metálicos e de maior calibre podem apresentar risco mais elevado de trombose venosa. Local de entrada dos cateteres em região inguinal aumenta o risco de dobra e deslocamento destes às modificações da

posição dos pacientes. Semelhantemente aos sistemas de resfriamento da superfície cutânea, os custos dos sistemas intravasculares são elevados^{154–}

¹⁵⁶.

Outros métodos podem induzir a HT tais como instilação de soro gelado na cavidade gástrica e/ou vesical e sistemas de resfriamento extracorpóreo, entretanto são pouco utilizados devido aos riscos.

Resfriamento de apenas 1 a 3°C da temperatura corpórea normal (hipotermia leve) pode causar consequências adversas graves^{5–8}. Com intuito de evitar complicações do resfriamento sistêmico, métodos de hipotermia seletiva foram desenvolvidos.

3.6.2. Métodos de HT seletiva

As primeiras técnicas de resfriamento encefálico seletivo consistiam na aplicação de bolsas de gelo ou compressas geladas diretamente no couro cabeludo dos doentes¹⁵⁷. Ainda com propósito de resfriar o crânio e, conseqüentemente, o encéfalo, foram desenvolvidos capacetes contendo no seu interior líquido com temperatura entre -35 e 4°C (Figura 10)¹⁵⁸. Há sistemas que permitem resfriamento combinado da região craniana e cervical, possibilitando, também, resfriamento do sangue carotídeo (Figura 11)^{159,160}. Em um estudo no qual se monitorou a temperatura encefálica a 0,8 cm da superfície cortical, os capacetes de resfriamento craniano reduziram a temperatura encefálica em 1,84°C (0,9 a 2,4°C) na primeira hora pós-instalação. Temperatura encefálica inferior a 34°C foi alcançada após 3,5 horas (2 a 6 horas). Hipotermia sistêmica (temperatura central < 36°C)

foi observada após 6,7 horas (1 a 12 horas). Complicações graves relacionadas à técnica não foram relatadas.

Figura 10. Capacete com solução de glicerol gelada utilizado para resfriamento direto da superfície do couro cabeludo.

FONTE: Hachimi-Idrissi et al. Resuscitation 2001;51:275–81 (reprodução autorizada).

Figura 11. Capacete de resfriamento cutâneo da região craniana e cervical.

FONTE: Wang et al. J Neurosurg 2004;100:272–7 (reprodução autorizada)

O resfriamento da cavidade nasal e faríngea propicia resfriamento dos ossos da base do crânio e, conseqüentemente, resfriamento encefálico. Hagioka et al.⁹ demonstraram que gotejamento continuado de líquido resfriado na orofaringe de ratos durante 10 minutos, associado à aspiração do excesso do líquido com bolas de algodão, reduziu a temperatura do hipocampo em 6°C.

Dois ensaios experimentais testaram o resfriamento nasofaríngeo através de dispositivos com funcionamento baseado na circulação de líquido gelado. Trübel et al.¹⁰ utilizaram, em ratos, prótese tubular de *tygon*, com local de entrada através da narina e saída pela cavidade oral, conectada a um sistema de fluxo contínuo de líquido a 4°C. Covaciu et al.¹⁶¹ usaram

balões alocados na cavidade nasofaríngea de porcos e obtiveram resfriamento de $2,8^{\circ}\text{C} \pm 0,6$ em relação à temperatura basal. O método de resfriamento nasofaríngeo foi testado em voluntários humanos saudáveis com resultados divergentes^{162,163}.

Recentemente, desenvolveu-se um dispositivo intranasal que pulveriza gás inerte que refrigera as vias aéreas superiores (Figura 12). Estudo em ovelhas revelou que a temperatura intranasal chegou a 2°C ¹⁶⁴. Em suínos, observou-se resfriamento encefálico de $4,5^{\circ}\text{C}$ da temperatura basal, contudo acompanhado de diminuição de 2°C no reto¹³.

Figura 12. Sistema de resfriamento nasofaríngeo através do gás perfluoroquímico.

FONTE: <http://www.benechill.com>.

Apesar dos estudos em seres humanos, ensaios clínicos ainda não definiram a segurança e a eficácia do resfriamento nasofaríngeo na indução da hipotermia encefálica seletiva^{165,166}. Complicações relacionadas ao uso do cateter intranasal foram observadas em mais de 10% dos casos¹⁶⁷; os eventos adversos mais frequentes na utilização desta técnica foram: descoloração nasal (11%), epistaxe (2%) e crio lesão tecidual (1%)^{165,166};

preservação da olfação foi observada em voluntários que não apresentaram lesão tecidual¹⁶⁶. Até o momento, em modelos experimentais, nenhum dos métodos de resfriamento nasofaríngeo foi capaz de reduzir a temperatura encefálica, sem causar algum grau de resfriamento sistêmico (Figura 13).

Figura 13. Resultado dos estudos de hipotermia encefálica em suínos através do resfriamento nasofaríngeo (Boller et al.) e da cavidade nasal (Covaciu et al.).

Além dos métodos de resfriamento nasofaríngeo, técnicas mais invasivas de indução de hipotermia encefálica seletiva foram descritas, tais como a infusão de solução salina ou de sangue resfriados, por via venosa ou arterial. Em cães, a infusão de solução salina fria através de punção carotídea reduziu a temperatura encefálica para 15°C¹⁶⁸. Grau semelhante de redução foi observado em cães após infusão de solução Ringer com lactato via artéria vertebral¹⁶⁹. Avaliou-se, também, os efeitos de sangue autólogo resfriado, infundido através da artéria carótida comum de babuínos¹⁷⁰; nesse procedimento, resfriou-se o sangue retirado da artéria femoral, o qual foi reinfundido através da artéria carótida interna; a temperatura encefálica alcançou 18 a 19°C.

A hipotermia encefálica seletiva foi também induzida através da técnica de fluxo sanguíneo reverso nas veias jugulares internas de ratos, em que se observou redução significativa da temperatura encefálica¹⁷¹. Nawid Khaladj et al.¹⁷² utilizaram essa técnica em suínos, associada a parada circulatória total, enquanto que Mats Allers et al.¹⁷³ realizaram o procedimento sem parada circulatória total e evidenciaram redução efetiva da temperatura encefálica de 6°C em até 5 minutos.

A técnica de hipotermia focal provoca resfriamento de uma área encefálica restrita e é utilizada em ratos através de um dispositivo metálico, na forma espiral, implantado abaixo do músculo temporal¹⁷⁴. Notou-se decréscimo das temperaturas cortical e estriatal, adjacentes ao dispositivo implantado.

3.7. Efeitos da hipotermia sobre o gás carbônico (CO₂)

O dióxido de carbono (CO₂) é transportado pela corrente sanguínea como: (1) CO₂ livre, dissolvido no plasma sanguíneo e, também, (2) em combinação química com água, na forma de íons bicarbonato ou com a hemoglobina (Hb). O CO₂ dissolvido no plasma corresponde a apenas 7% do CO₂ produzido nos tecidos e o restante é transportado nas suas formas combinadas: 23% do CO₂ associados à Hb (carboxiemoglobina) e 70% na forma de íons bicarbonato¹⁷⁵. A redução da temperatura corpórea desloca a curva de dissociação do CO₂ / Hb para a esquerda e diminui sua afinidade com a Hb (31,32). Esse fenômeno leva a uma maior proporção de CO₂ dissolvido no plasma¹⁷⁶ em relação ao CO₂ ligado à Hb, sem haver modificação do conteúdo total de CO₂.

A concentração sanguínea de CO₂ ligada à Hb pode ser estimada através de equipamentos específicos. Em condição de hipotermia, duas técnicas de determinação da concentração de CO₂ sanguíneo podem ser adotadas: 1) método *pH stat* que analisa amostras de sangue ainda resfriado e 2) método *alpha stat* que promove aquecimento da amostra de sangue até 37°C, antes de analisá-la. No primeiro (estratégia *pH stat*), as modificações da concentração de CO₂ e pH decorrentes da hipotermia são detectadas. Há diminuição da pressão parcial de CO₂ ligado à Hb do sangue arterial (PaCO₂) e aumento do pH em decorrência do desvio da curva de dissociação do CO₂/Hb para esquerda. A correção do PaCO₂ eleva o conteúdo corpóreo total de CO₂ e provoca dilatação microcirculatória e comprometimento autorregulatório encefálico¹⁷⁶.

Na estratégia *alpha stat*, a redução da PaCO₂ que ocorre durante a hipotermia não é detectada, pois o aquecimento da amostra sanguínea previamente à análise¹⁷⁷ leva à normalização da curva de dissociação do CO₂/Hb e dos valores de PaCO₂. Não se realiza correção da PaCO₂ ou do pH; consequentemente, o conteúdo total de CO₂, assim como o pH, permanece estável.

3.8. Influência da HT na hemodinâmica encefálica

Decréscimo de 10°C na temperatura corpórea de porcos provoca declínio de 50% do FSE¹⁷⁸ em decorrência da redução de taxa metabólica encefálica. Este efeito foi demonstrado tanto na hipotermia encefálica seletiva¹⁷⁹ como na hipotermia encefálica associada à hipotermia sistêmica^{180–182}.

Os ajustes do FSE em função do estado metabólico encefálico (acoplamento entre fluxo sanguíneo e metabolismo encefálico) e atividade funcional encefálica (acoplamento neurovascular) são realizados mediante dilatação e constrição da microcirculação encefálica. O CO₂ é um potente dilatador microcirculatório encefálico e compromete a capacidade autorregulatória destes vasos. Georgiadis et al. avaliaram os efeitos da HT sobre a AR encefálica no tocante às estratégias *alpha stat* e *pH stat*; demonstrou-se que, para o mesmo nível de resfriamento corpóreo, somente a estratégia *pH stat* esteve associada ao acometimento da AR encefálica¹⁸³.

Devido ao fato de a hipotermia encefálica associar-se à redução da taxa metabólica e do fluxo sanguíneo encefálico, conforme demonstrado em modelos experimentais em suínos¹⁸², espera-se no exame de Dopplerfluxometria diminuição da velocidade do FSE. Contudo, Mahmood et al.¹⁸⁴ demonstraram em voluntários saudáveis não intubados que a hipotermia leve se associa ao aumento da velocidade do fluxo sanguíneo encefálico e diminuição do seu respectivo índice de pulsatilidade, sugestivo de dilatação microcirculatória encefálica. Em modelo utilizando recém-nascidos com encefalopatia, o índice de resistência (similar ao índice de pulsatilidade), estimado nas artérias encefálicas, pode encontrar-se elevado na hipotermia sistêmica¹⁸⁵. Em doentes com AVE agudo, a HT moderada, isoladamente, não parece causar alteração da AR encefálica¹⁸³. Este tema merece mais estudos para conciliar resultados aparentemente conflitantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sob o número 1.085/09 (Anexo I), e desenvolvido em conformidade com as recomendações do *National Institutes of Health*¹⁸⁶, *American Physiological Society*¹⁸⁷, Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal¹⁸⁸ e Comissão de Ética para Uso de Animais¹⁸⁹.

Entre abril e agosto de 2009, 10 suínos híbridos saudáveis (raças Landrace, Duroc e Pietrain), machos e fêmeas, pesando entre 18 e 25 kg (em média, 20,6 kg $\pm$ 1,8) foram submetidos aos procedimentos de anestesia, monitoração fisiológica sistêmica e encefálica, hipotermia encefálica seletiva através de resfriamento nasofaríngeo, reaquecimento encefálico e eutanásia (Figura 14).

4.1. Preparo dos animais

Os animais tiveram livre acesso à água e alimentos na noite anterior ao experimento. Os cuidados pré-anestésicos, iniciados 30 minutos antes dos procedimentos invasivos, consistiram de injeção intramuscular de cloridrato de quetamina (15 mg/kg) e cloridrato de xilazina (2 mg/kg)¹⁹⁰. A veia marginal da orelha foi puncionada com cateter 20G (BD InsyteTM AutoguardTM, de Franklin Lakes, NJ, EUA). A indução anestésica foi realizada através da administração intravenosa de tiopental sódico (10 mg/kg) e a anestesia foi mantida, durante todo o estudo, com tiopental

sódico (180 mcg/kg/min) e citrato de fentanila (0,08 mcg/kg/min)¹⁹⁰. Os animais foram hidratados com 250 ml de solução fisiológica antes dos procedimentos.

Figura 14. Protocolo do estudo.

Após intubação oro traqueal com sonda endotraqueal de 6 mm de diâmetro (Portex®), procedeu-se à realização de traqueostomia. Os animais foram submetidos à ventilação mecânica assistida e controlada por volume, utilizando-se um equipamento dotado de microprocessador (DX 5010, Philips/Dixtal, de Manaus, AM, Brasil). A variável volume minuto foi mantida entre 2 e 7 l/min para que a pressão parcial de CO₂ ao fim da expiração (ETCO₂, do inglês, *end-tidal* CO₂) permanecesse de 35 a 45 mmHg. A pressão positiva ao fim da expiração (PEEP, do inglês, *positive end-expiratory pressure*) foi mantida em 5 mmHg e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) foi de 100%.

Cinco minutos previamente ao início do resfriamento, foram realizadas gasometrias do sangue arterial para calibração do capnógrafo e confirmação das variáveis basais preestabelecidas.

4.2. Técnica de resfriamento nasofaríngeo

O dispositivo de resfriamento nasofaríngeo foi introduzido pela narina esquerda dos animais e visualizado na cavidade oral, com auxílio de

laringoscopia direta, onde foi conectado a um sistema de circulação de água fria, entre 0 e 2°C (Figura 15), com fluxo contínuo movido por uma bomba d'água (Figura 16). O resfriamento foi iniciado após 30 minutos de estabilização das variáveis respiratórias e hemodinâmicas sistêmicas. O processo de resfriamento teve duração de 60 minutos.

Figura 15. Posicionamento do sistema de resfriamento nasofaríngeo (sequência de 1 a 4).

Figura 16. (1) Caixa (dimensões: 300 x 400 x 400 mm); (2) termômetro; (3) bomba de água submersa; (4) mangueira para saída de água (6 mm); (5) mangueira de retorno; (6) cabo de energia; (7) água gelada (0-2°C).

Após o desligamento do sistema de resfriamento, o reaquecimento encefálico ocorreu passivamente durante 15 minutos.

4.3. Preservação da temperatura sistêmica

Durante o experimento, a temperatura corpórea dos animais foi mantida por meio de colchões térmicos e cobertores (Figura 17). Os sistemas de aquecimento corpóreo e de resfriamento nasofaríngeo foram ligados conjuntamente e o funcionamento do primeiro foi mantido até o fim da fase de reaquecimento encefálico.

Figura 17. Colchão térmico e cobertores para preservação da temperatura sistêmica.

4.4. Monitorização das temperaturas

4.4.1. Temperatura encefálica

As temperaturas de ambos os hemisférios cerebrais foram mensuradas através de cateteres específicos (Figura 18 A). Os cateteres foram introduzidos através dos orifícios cranianos realizados a 0,5 cm lateralmente à linha média e a 1 cm anteriormente à sutura coronal, bilateralmente (Figura 19 B). Suas extremidades foram posicionadas a 1,5 cm da superfície cortical; a localização final da extremidade distal dos cateteres foi confirmada por imagens ultrassonográficas intraoperatórias.

Figura 18. A) Cateter de monitoração da pressão intracraniana, temperatura e oximetria cerebral e B) monitor multiparamétrico utilizados no estudo.

Fonte: <http://www.raumedic.com>

4.4.2. Temperatura sistêmica

As temperaturas sistêmicas foram determinadas por um termômetro posicionado no lúmen do reto (TR), outro no lúmen do esôfago (TE) e um terceiro na ponta de um cateter (93A-131H-7F, Baxter Edwards Critical Care, de Irvine, CA, EUA) colocado na luz da artéria pulmonar (TA). Estas medidas foram transmitidas e armazenadas em um monitor multiparamétrico (DX 2020, Philips/Dixtal, de Manaus, AM, Brasil).

4.5. Monitorização hemodinâmica

4.5.1. Hemodinâmica sistêmica

A monitoração hemodinâmica sistêmica consistiu na mensuração das seguintes variáveis fisiológicas: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e débito cardíaco (DC). Mensurou-se a FC através de três eletrodos fixados na superfície torácica, a PA média (PAM) através de um cateter de polietileno (PE240) implantado no lúmen da artéria femoral e o DC com um cateter (93A-131H-7F, Baxter Edwards Critical Care, de Irvine, CA, EUA) posicionado na luz da artéria pulmonar, empregando-se a técnica de termo diluição intermitente^{191,192}. O cateter utilizado para a medida do DC foi o mesmo utilizado para a medida de TA. Os dados hemodinâmicos sistêmicos foram capturados e armazenados em um monitor multiparamétrico (DX 2020, Philips/Dixtal, de Manaus, Brasil).

4.5.2. Hemodinâmica encefálica

Através de um sistema de ultrassonografia acoplado a um transdutor multifrequencial de 4 a 8 MHz (MicroMaxx®, SonoSite, de Bothell, WA, EUA), mediu-se a velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (FSE) em uma artéria cerebral de suíno. As velocidades médias, velocidades de pico sistólico (VS), velocidades no fim da diástole (VDf) e os índices de resistência (IR) foram anotados a cada cinco minutos.

Foi necessário realizar uma abertura craniana em região temporal direita para possibilitar o contato do transdutor ultrassonográfico com a dura-máter (Figura 19 A).

4.6. Monitorização da pressão intracraniana e pressão parcial de oxigênio no tecido encefálico

A pressão intracraniana (PIC) foi obtida com o cateter utilizado para a medição da temperatura do hemisfério cerebral direito (TCd) (Neurovent-PT®, Raumedic®, da Alemanha) (Figura 18 A). Esse instrumento afere simultaneamente a PIC e a temperatura encefálica. Os dados foram transmitidos e armazenados em um monitor multiparamétrico (DX 2020, Philips/Dixtal, de Manaus, AM, Brasil).

A pressão parcial de oxigênio no tecido encefálico (PbtO₂, do inglês, *pressure of brain tissue oxygen*) foi obtida pelo mesmo cateter (Neurovent-PTO®, Raumedic®, da Alemanha) (Figura 18 A), implantado no hemisfério cerebral esquerdo. Esse instrumento mensura simultaneamente a PbtO₂, a temperatura cerebral e a PIC. O cateter Neurovent-PTO® foi conectado ao

monitor específico (MPR2 logO, Raumedic®) (Figura 18-B) no qual os dados foram armazenados.

Figura 19. A) Face lateral direita do crânio suíno. Seta branca mostra o local de abertura craniana utilizada na avaliação ultrassonográfica encefálica. B) Face superior. Setas cinzas revelam os orifícios cranianos por onde passam os cateteres de monitoração fisiológica.

4.7. Eutanásia

Ao fim do experimento, a eutanásia dos animais foi realizada com dose adicional de 1g de tiopental sódico e administração intravenosa rápida de 2 mEq/l/kg de peso corporal de cloreto de potássio (KCl) a 19,1%, com intuito de causar parada cardíaca.

4.8. Análise estatística

Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar se as variáveis foram distribuídas de forma normal. Nas comparações estatísticas, foram utilizados o teste t pareado para as variáveis com distribuição normal e Wilcoxon (matched-pairs signed-rank test). Um valor de probabilidade de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Os dados foram expressos em médias e desvios-padrão. As análises foram realizadas com o software SPSS, versão 14.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Temperaturas basais

As temperaturas basais dos hemisférios cerebrais, direito e esquerdo, não apresentaram diferenças significativas (TCe0: $38,78 \pm 1,16$ °C; TCd0: $38,82 \pm 1,12$ °C; $p=0,7$). Os valores basais da temperatura esofágica (Te), temperatura retal (Tr) e temperatura da artéria pulmonar (Ta), também não apresentaram diferenças significativas (Te: $39,74 \pm 0,86$ °C; Tr: $39,9 \pm 0,86$ °C; Ta: $39,82 \pm 0,86$ °C; para relação Te:Tr, $p=0,164$; Te:Ta, $p=0,45$; Tr:Ta; $p=0,62$) (Figura 20).

Temperaturas cerebrais iniciais (T0) (°C)					
TCe		TCd		<i>p</i>	
38,78		38,82		0,70	

Temperaturas sistêmicas iniciais (°C)			<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Te	Tr	Ta	Te:Tr	Te:Ta	Tr:Ta
39,74	39,90	39,82	0,16	0,45	0,62

Figura 20. Temperaturas cerebrais e sistêmicas basais (valores expressos em média). Antes do resfriamento nasofaríngeo, não havia diferença de temperatura entre os hemisférios cerebrais e, também, entre o esôfago, reto e artéria pulmonar.

5.2. Medidas das temperaturas

5.2.1. Temperatura encefálica

Na fase de resfriamento nasofaríngeo, houve redução expressiva das temperaturas dos hemisférios cerebrais enquanto que as temperaturas sistêmicas permaneceram estáveis (Figura 21).

Figura 21. Comportamento das temperaturas centrais (retal, da artéria pulmonar e esofágica) e dos hemisférios cerebrais. *Momento em que a diferença entre as temperaturas encefálicas e sistêmicas alcançam significância estatística ($p < 0,001$). Valores expressos em média e desvio padrão.

A temperatura do hemisfério cerebral esquerdo reduziu-se em $1,47 \pm 0,86$ °C (IC de 95%: -2,09 a -0,85; $p = 0,0004$) aos 5 minutos e em $2,45 \pm 1,02$ °C (IC de 95%: -3,19 a -1,71; $p < 0,0001$) aos 10 minutos, chegando a $4,45 \pm 1,36$ °C (IC de 95%: -5,43 a -3,47; $p < 0,0001$) aos 60 minutos (Tabela 1).

Temperatura Cerebral Esquerda (TCe)			
Tempo (min)	Diferença (Em relação ao tempo zero)	IC 95%	<i>p</i>
5	-1,47	-2,09 a -0,85	0,0004
10	-2,45	-3,19 a -1,71	<0,0001
15	-3,21	-4,14 a -2,28	<0,0001
20	-3,40	-4,45 a -2,63	<0,0001
25	-3,65	-4,51 a -2,79	<0,0001
30	-3,80	-4,75 a -2,84	<0,0001
35	-3,93	-4,86 a -2,30	<0,0001
40	-4,08	-5,01 a -3,15	<0,0001
45	-4,13	-5,06 a -3,20	<0,0001
50	-4,23	-5,17 a -3,29	<0,0001
55	-4,25	-5,17 a -3,33	<0,0001
60	-4,45	-5,43 a -3,47	<0,0001

Tabela 1. Variação da temperatura cerebral esquerda (TCe) em relação à temperatura basal. A redução da TCe tornou-se significativa nos primeiros 5 minutos ($p<0,0004$). Valores expressos em médias.

A temperatura do hemisfério cerebral direito (TCd) também foi reduzida, porém em menor escala. Aos 60 minutos, a redução observada foi $3,52 \pm 0,94$ °C (IC de 95%: -4,19 a -2,85; $p<0,0001$) (Tabela 2).

Temperatura Cerebral Direita (TCd)			
Tempo (min)	Diferença (Em relação ao tempo zero)	IC 95%	<i>p</i>
5	-0,99	-1,32 a -0,62	0,0002
10	-1,90	-2,4 a -1,4	<0,0001
15	-2,56	-3,2 a -2,0	<0,0001
20	-2,76	-3,38 a -2,14	<0,0001
25	-2,87	-3,47 a -2,27	<0,0001
30	-2,98	-3,57 a -2,39	<0,0001
35	-3,12	-3,75 a -2,49	<0,0001
40	-3,16	-3,72 a -2,60	<0,0001
45	-3,19	-3,79 a -2,59	<0,0001
50	-3,27	-3,87 a -2,67	<0,0001
55	-3,43	-4,04 a -2,82	<0,0001
60	-3,52	-4,19 a -2,85	<0,0001

Tabela 2. Variação da temperatura cerebral direita (TCd) em relação à temperatura basal. A redução da TCd tornou-se significativa nos primeiros 5 minutos ($p<0,0002$). Valores expressos em médias.

A diferença de temperatura entre os hemisférios cerebrais foi significativa a partir do vigésimo minuto de resfriamento (TCe: $35,24 \pm 1,49$ °C; TCd: $36,06 \pm 0,98$ °C; $p=0,014$) e manteve-se até o fim dessa fase (Tabela 3).

	Temperaturas dos hemisférios cerebrais direito e esquerdo		
Tempo (min)	TCe	TCd	<i>p</i>
0	38,78	38,82	0,699
5	37,31	37,83	0,192
10	36,33	36,92	0,098
15	35,57	36,26	0,051
20	35,24	36,06	0,014
25	35,13	35,95	0,009
30	34,98	35,84	0,013
35	34,85	35,70	0,005
40	34,7	35,66	0,006
45	34,65	35,63	0,003
50	34,55	35,55	0,003
55	34,53	35,39	0,006
60	34,33	35,30	0,002

Tabela 3. Diferença entre as temperaturas cerebrais esquerda (TCe) e direita (TCd) durante o experimento. A diferença entre as temperaturas cerebrais direita e esquerda tornou-se significativa após 20 minutos ($p=0,014$) e permaneceu significativa até o fim do resfriamento. Valores expressos em médias.

Houve decréscimo da temperatura do hemisfério cerebral esquerdo de 0,3 °C/min nos primeiros 5 minutos e de 0,16 °C/min até completar 15 minutos (Figura 22). Após esse período, a velocidade de redução da temperatura foi mais lenta: de 0,06 °C/min após o 20º minuto e 0,02 °C/min até o término do experimento.

Figura 22. Velocidade de resfriamento do hemisfério cerebral esquerdo. O resfriamento cerebral foi mais intenso nos primeiros 20 minutos.

5.2.2. Temperaturas centrais

As temperaturas centrais não apresentaram variação significativa durante o experimento (Figura 21). A temperatura retal (Tr) apresentou redução máxima de $0,23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1,16$ ($p=0,55$), a temperatura na luz da artéria pulmonar (Ta) de $0,62\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,95$ ($p=0,07$) e a temperatura esofágica (Te) de $0,84\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1,93$ ($p=0,20$) (Tabela 4).

	T0	T60	diferença	Desv. Padrão	p
Tr	39,90	39,67	0,23	1,16	0,55
Ta	39,82	39,2	0,62	0,95	0,07
Te	39,74	38,9	0,84	1,93	0,20

Tabela 4. Temperaturas centrais no início (T0) e fim do experimento (T60). As temperaturas retal (Tr), da artéria pulmonar (Ta) e esofágica (Te) não apresentaram variação significativa.

5.3. Diferença entre as temperaturas cerebral e sistêmica

Houve diferença significativa entre as temperaturas cerebral e sistêmica a partir dos primeiros 5 minutos de resfriamento nasofaríngeo e permaneceu até o fim do procedimento (Tabela 5 e Figura 23).

Comparação TCe e Te a cada 5 minutos	Média	Desvio Padrão	Intervalo de confiança de 95% referente à diferença		p
			Inferior	Superior	
TCe5:Te5	-2,36	1,46	-3,40	-1,32	0,0006
TCe10:Te10	-3,16	1,88	-4,50	-1,82	0,0005
TCe15:Te15	-3,76	2,24	-5,36	-2,16	0,0005
TCe20:Te20	-3,95	2,27	-5,58	-2,32	0,0004
TCe25:Te25	-3,97	2,21	-5,55	-2,39	0,0003
TCe30:Te30	-4,07	2,45	-5,82	-2,32	0,0005
TCe35:Te35	-4,18	2,53	-5,99	-2,37	0,0005
TCe40:Te40	-4,29	2,52	-6,09	-2,49	0,0004
TCe45:Te45	-4,29	2,59	-6,14	-2,44	0,0005
TCe50:Te50	-4,39	2,58	-6,23	-2,55	0,0004
TCe55:Te55	-4,39	2,58	-6,24	-2,54	0,0004
TCe60:Te60	-4,57	2,77	-6,55	-2,59	0,0005

Tabela 5. Diferença entre as temperaturas cerebral esquerda (TCe) e esofágica (Te), a cada 5 minutos, durante o experimento.

Figura 23. Diferença entre as temperaturas cerebral e central. A diferença entre TCE (temperatura cerebral esquerda) e TE (temperatura esofágica) foi analisada a cada 5 minutos. (valores expressos em média e desvio padrão). A diferença aumentou rapidamente nos primeiros 5 minutos e permaneceu até o vigésimo minuto, quando passou a ser mais lenta.

5.4. Monitorização hemodinâmica

5.4.1. Hemodinâmica sistêmica

As variáveis hemodinâmicas sistêmicas (FC, PAM e DC) mantiveram-se estáveis durante a fase de resfriamento nasofaríngeo. A FC permaneceu em 117 ± 23 bpm e a PAM em $79,1 \pm 13,9$ mmHg. DC variou de $3,7 \pm 0,6$ ml/min para $3,3 \pm 0,5$ ml/min nos primeiros 10 minutos. Durante o reaquecimento encefálico, os animais apresentaram taquicardia (Figura 24).

Figura 24. Dados hemodinâmicos sistêmicos. Valores expressos em média e desvio padrão.

5.4.2. Hemodinâmica encefálica

Não se observou variação significativa das velocidades do FSE na fase de resfriamento nasofaríngeo. Aos 60 minutos do resfriamento, notou-se redução das velocidades do FSE acompanhada de aumento do índice de resistência (Figura 25 e Figura 26).

Figura 25. Dados hemodinâmicos encefálicos no início e aos 60 minutos. Houve tendência à diminuição da velocidade de pico sistólico e velocidade final diastólica do fluxo sanguíneo encefálico, acompanhada de elevação do índice de resistência.

Figura 26. Dados hemodinâmicos encefálicos. Valores expressos em média e desvio padrão.

5.5. Oxigenação tissular encefálica e pressão intracraniana

No período de resfriamento nasofaríngeo, notou-se decréscimo gradual e significativo da P_{btO_2} , proporcional à da temperatura encefálica (Figura 27). P_{btO_2} reduziu de $54,53 \pm 19,62$ mmHg para $32,16 \pm 38,22$ mmHg ($p < 0,05$) após 60 minutos de resfriamento. O aquecimento encefálico foi acompanhado de elevação da P_{btO_2} , proporcional à da temperatura encefálica.

Figura 27. Pressão de oxigênio no tecido encefálico durante resfriamento encefálico e reaquecimento espontâneo. Valores expressos em média e desvio padrão.

Os valores da PIC permaneceram estáveis durante o procedimento (Figura 28).

Figura 28. Comportamento da pressão intracraniana durante o resfriamento e reaquecimento encefálico. Valores expressos em média e desvio padrão.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou, pela primeira vez, que a indução de hipotermia encefálica exclusiva é possível através de um novo sistema de resfriamento nasofaríngeo associado a medidas de preservação da temperatura corpórea.

Considerando a diminuição máxima de temperatura encefálica já obtida por resfriamento da região nasofaríngea (4°C)¹³, o sistema de resfriamento deste estudo promoveu redução ainda mais marcante da temperatura encefálica ($4,5^{\circ}\text{C}$). Convém ressaltar que este sistema utilizou somente uma cavidade nasal para o resfriamento, enquanto que os métodos anteriores utilizaram ambas as cavidades nasais^{11,13}. Apesar disso, o sistema desenvolvido neste trabalho proporcionou maior superfície de troca de calor entre o dispositivo e a região nasofaríngea, o que determinou um melhor resultado do método.

O sistema avaliado neste estudo resfriou o tecido encefálico sem reduzir a temperatura sistêmica (Figura 29), o que permitiu, pela primeira vez, a hipotermia encefálica exclusiva, ao contrário dos métodos propostos até o momento que evidenciaram diminuição da temperatura corpórea de até $2,5^{\circ}\text{C}$ ¹³. Para evitar o decréscimo da temperatura sistêmica durante o resfriamento encefálico, aplicou-se um eficiente sistema de preservação de temperatura corpórea composto de colchões e cobertores térmicos que envolveu o tronco dos animais. Entretanto, estas medidas de preservação de temperatura sistêmica podem ter limitado a intensidade da hipotermia encefálica.

Figura 29. Efeitos do resfriamento nasofaríngeo (Boller et al. e Paiva et al.) e da cavidade nasal (Covaciu et al.) na temperatura encefálica e retal de porcos.

A importância de promover a hipotermia encefálica seletiva e não a hipotermia encefálica decorrente de hipotermia sistêmica fundamenta-se no risco de complicações relacionadas ao resfriamento sistêmico. Redução da temperatura corpórea de apenas 1 a 3°C⁵⁻⁸ pode causar complicações e comprometer o benefício neuroprotetor da hipotermia.

Entre as diversas técnicas de hipotermia encefálica seletiva, aquelas que utilizam a faringe^{161,193} ou as cavidades nasais¹⁶¹ para a troca de calor são as mais promissoras para o uso em seres humanos, pois são pouco invasivas, de fácil aplicação e promovem resfriamento encefálico rápido¹⁶⁵. No entanto, ao arrefecer o encéfalo, os métodos existentes também causaram redução da temperatura sistêmica de 1 a 3°C^{161,193} e, portanto,

não evitaram complicações sistêmicas, especialmente as cardiovasculares¹⁶⁴.

Até o momento, não existem trabalhos a respeito dos efeitos fisiológicos sistêmicos e encefálicos decorrentes do resfriamento encefálico isolado. No presente estudo, as variáveis hemodinâmicas sistêmicas permaneceram estáveis durante a hipotermia encefálica exclusiva; este fato reforça que os efeitos adversos cardiovasculares reportados por trabalhos prévios são consequentes de resfriamento sistêmico e não encefálico; portanto, poderiam ser evitados com a hipotermia encefálica exclusiva. Igualmente, as variáveis hemodinâmicas encefálicas avaliadas pela ultrassonografia com Doppler apresentaram-se estáveis, sem variações significativas, em resposta à hipotermia exclusiva. A redução do FSE associada à HT sistêmica foi demonstrada anteriormente e pode ser justificada pelo princípio de acoplamento entre o FSE e o consumo metabólico tecidual¹⁹⁴.

Durante o resfriamento encefálico, houve diminuição gradual e significativa da PbtO₂, proporcional à da temperatura encefálica (Figura 27). O reaquecimento encefálico foi acompanhado de elevação da PbtO₂, quase paralelamente à da temperatura encefálica. Este achado também foi demonstrado nos estudos que empregaram a hipotermia sistêmica⁴⁴. Nosso estudo foi o primeiro a usar a hipotermia exclusiva e avaliar os seus efeitos sobre a PbtO₂.

A redução da PbtO₂ observada no presente trabalho pode ser

explicada pela diminuição do metabolismo de O₂ encefálico devido à HT¹⁹⁴. A preservação do acoplamento entre o fluxo sanguíneo e o metabolismo do tecido local pode levar a recrutamento de shunt funcional da microcirculação encefálica¹⁹⁵, o que limita o acesso do oxigênio ao tecido encefálico. Adicionalmente, o desvio da curva de dissociação da oxiemoglobina para a esquerda, devido à HT¹⁷⁶, contribui para redução da PbtO₂⁴⁴.

A instituição precoce da HT provou-se um fator determinante para redução da gravidade das sequelas neurológicas e da mortalidade dos pacientes^{135,136}. O presente método de resfriamento nasofaríngeo mostrou-se efetivo na redução rápida da temperatura encefálica (decréscimo de 1,47°C em 5 minutos; $p < 0,001$), comparado com técnicas de resfriamento sistêmico¹⁶⁵.

No presente estudo, duas fases foram identificadas durante o resfriamento encefálico: a primeira caracterizou-se por redução rápida da temperatura encefálica (0,22°C/min) e a segunda consistiu em redução mais lenta da temperatura (0,03°C/min). O padrão bifásico da diminuição da temperatura encefálica foi descrito nos estudos de hipotermia seletiva^{10,161}. A maior velocidade de resfriamento, observada na primeira fase, pode ser atribuída à redução metabólica cerebral^{196,197} e o íntimo contato do dispositivo nasofaríngeo com os vasos e estruturas da região nasofaríngea e base de crânio¹⁰; é possível que transmissão direta do calor do encéfalo para a base do crânio possa ter contribuído. A redução da velocidade de resfriamento da segunda fase pode estar associada a mecanismos fisiológicos compensatórios que, por dilatação das carótidas em oposição ao

resfriamento encefálico¹⁹⁸, contrapõem o resfriamento causado pelo sistema de hipotermia (o sangue sistêmico transmite calor para o encéfalo).

Optou-se neste estudo pela utilização de suínos devido às suas similaridades anatômicas e fisiológicas com os seres humanos e por tratar-se de um modelo experimental amplamente empregado nas pesquisas de HT. Contudo, os conhecimentos provenientes de experimentação animal devem ser interpretados e aplicados com cautela na investigação científica humana. Convém ressaltar que a circulação sanguínea encefálica de suínos é caracterizada pela *rete mirabile*¹⁷³, que favorece o resfriamento encefálico através da nasofaringe. A ampla área de superfície de troca de calor na cavidade nasal de suínos também pode favorecer os resultados.

Não se avaliou neste estudo as alterações da mucosa nasofaríngea decorrentes do resfriamento. Estudos preliminares em humanos relataram eventos adversos em 16% dos casos, tais como: descoloração nasal (11%), epistaxe (2%) e lesão tecidual induzida pelo frio (1%)^{165,166}. Observou-se que pacientes que não apresentaram lesão em região nasofaríngea evoluíram com preservação da olfação¹⁶⁶. Também não foram avaliados no presente estudo a influência da hipotermia encefálica exclusiva no metabolismo sistêmico e no sistema de coagulação sanguínea.

É possível que a anestesia não tenha influenciado significativamente os resultados deste trabalho, pois foi iniciada antes das intervenções e a dose de manutenção mantida constante até o término do experimento.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- A indução da hipotermia encefálica exclusiva é possível através de resfriamento nasofaríngeo associado a medidas de preservação da temperatura sistêmica.
- O resfriamento encefálico exclusivo não influencia as funções hemodinâmicas sistêmicas e encefálicas, contudo reduz significativamente a $PbtO_2$.

ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO I- Documento de aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP, sob o número 1085/09.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 1085/09

Título: HIPOTERMIA CEREBRAL SELETIVA POR VIA NASOFARÍNGEA. ESTUDO EXPERIMENTAL

Pesquisador Responsável: Luiz Francisco Poli de Figueiredo

Pesquisador Executante: Bernardo Lembo Conde de Paiva

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: CIRURGIA

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA ad-referendum** em 20/03/12, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Of.SPGCC002/2012 - datado de 19/01/12 - Mudança de pesquisador responsável para Manuel Jacobsen e co-orientador para Dr. Edson Bor Seng Shu.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 23 de Março de 2012

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO II- Dados completos dos dez animais analisados.

	minutos																
PtiO2	T0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	
PAM		68,0	77,0	55,0	66,0	68,0	64,0	68,0	67,0	68,0	73,0	72,0	71,0				
FC		127,0	130,0	123,0	120,0	122,0	120,0	121,0	126,0	128,0	131,0	131,0	134,0				
ETCO2		36,0	35,0	35,0	35,0	36,0	35,0	36,0	36,0	36,0	37,0	36,0	36,0				
Volume minuto		6,2	6,1	5,6	5,6	5,7	5,6	5,7	5,7	5,6	5,5	5,6	5,6				
SAT O2		98,0	98,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0				
Temp esofágica		38,6	38,6	38,1	37,5	37,5	37,3	37,2	37,4	37,3	37,3	37,3	37,3				
Temp Art Pulmonar		38,6	39,5	38,2	38,5	38,3	38,4	38,5	38,6	38,7	39,3	39,3	39,3				
Temp Cerebral D		38,8	38,5	38,2	37,1	37,0	36,7	36,6	36,6	36,6	36,5	36,5	36,5				
Temp Cerebral E		38,9	38,5	38,3	37,2	37,0	36,7	36,6	36,6	36,6	36,4	36,4	36,3				
Temp Retal		40,3	40,3	40,3	40,3	40,2	40,1	40,0	40,0	39,9	39,9	39,9	39,9				
Temp Ambiente		21,7	22,0	22,0	21,8	21,5	21,7	21,5	21,3	21,2	21,2	21,0	20,9				
Temp do lq infundido		0,6	0,3	0,3	0,3	0,8	-0,3	1,0	0,3	1,4	0,3	0,8	1,3				
VS - Velocidade Sistólica																	
Vdf - Velocidade Diastólica Final																	
Índice de Resistência																	
Débito Cardíaco																	
PIC																	
	minutos	T0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75
PtiO2																	
PAM		87,0	85,0	81,0	83,0	87,0	88,0	89,0	90,0	92,0	90,0	92,0	84,0	88,0			
FC		104,0	111,0	110,0	100,0	103,0	104,0	102,0	105,0	102,0	90,0	98,0	95,0	95,0			
ETCO2		36,0	36,0	35,0	33,0	33,0	38,0	37,0	38,0	38,0	38,0	37,0	37,0	38,0			
Volume minuto		3,3	3,3	3,3	3,3	3,0	2,8	2,9	3,0	2,7	2,6	2,6	2,6	2,6			
SAT O2		98,0	96,0	96,0	96,0	95,0	95,0	98,0	97,0	97,0	97,0	98,0	97,0	97,0			
Temp esofágica		36,7	35,7	34,7	34,1	33,4	33,0	32,7	32,5	32,3	32,0	31,8	31,6	31,3			
Temp Art Pulmonar		37,0	36,7	36,4	35,6	35,3	35,2	35,2	34,9	34,8	34,6	34,4	34,2	34,0			
Temp Cerebral D		36,6	35,9	35,2	34,7	34,3	34,0	33,9	33,7	33,5	33,3	33,0	32,7	32,4			
Temp Cerebral E		36,6	34,4	33,7	33,3	32,9	32,5	32,5	32,3	32,0	31,8	31,4	31,2	31,0			
Temp Retal		37,3	37,2	36,0	36,6	36,2	35,9	35,7	35,5	35,4	35,2	35,0	35,0	34,8			
Temp Ambiente		21,6	21,3	21,3	21,2	21,2	21,0	21,0	21,0	20,8	20,5	20,4	20,3	20,2			
Temp do lq infundido		0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2			
VS - Velocidade Sistólica																	
Vdf - Velocidade Diastólica Final																	
Índice de Resistência																	
Débito Cardíaco		3,1	3,0	2,8	4,2	4,1	4,2	4,3	4,2	3,4	4,0	3,7	3,8	3,8			
PIC																	

		T0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75
	minutos																
	P602	53,3	48,2	46,9	46,0	44,8	44,2	43,9	42,6	42,9	41,8	40,3	38,9	38,8	43,7	42,5	39,4
	PAM	70,0	73,0	82,0	82,0	80,0	80,0	73,0	65,0	70,0	71,0	71,0	75,0	79,0	82,0	90,0	86,0
	FC	108,0	107,0	112,0	114,0	116,0	120,0	117,0	120,0	122,0	121,0	118,0	116,0	120,0	120,0	122,0	140,0
	ETCO2	40,0	39,0	40,0	44,0	44,0	46,0	42,0	42,0	43,0	43,0	42,0	42,0	42,0	47,0	46,0	45,0
	Volume minuto	6,4	6,3	6,2	5,0	4,9	4,8	6,0	6,1	5,5	5,7	5,5	5,7	5,8	6,0	5,2	5,5
	SAT O2	97,0	97,0	97,0	97,0	95,0	100,0	100,0	99,0	100,0	100,0	99,0	99,0	99,0	99,0	100,0	99,0
	Temp esofágica	38,4	38,7	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,9	38,9	38,8	38,8	38,8	38,7	38,0	38,0	38,2
	Temp Art Pulmonar	38,5	38,5	38,4	38,4	38,5	38,6	38,7	38,6	38,3	38,3	38,3	38,2	38,2	38,0	38,0	38,1
	Temp Cerebral D	38,0	36,9	36,3	36,0	35,8	35,8	35,9	35,9	35,7	35,7	35,7	35,6	35,5	36,0	36,0	36,2
	Temp Cerebral E	37,9	36,8	35,8	35,5	35,2	35,1	35,1	35,0	34,8	34,8	34,8	34,8	34,7	35,3	35,0	34,5
	Temp Retal	38,3	38,6	38,6	38,6	38,6	38,6	38,8	38,8	38,8	38,5	38,6	38,5	38,4	38,9	38,0	38,1
	Temp Ambiente	22,8	22,7	22,2	21,9	21,8	21,7	21,7	21,4	21,0	20,7	20,4	20,4	20,4	20,2	20,3	20,4
	Temp do liq infundido	0,4	0,2	0,2	0,8	0,3	0,2	0,4	0,9	0,3	0,6	0,3	0,3	0,6	0,3	0,3	
	VS - Velocidade Sistólica	32,2	32,0	33,0	29,6	35,0	32,0	32,7	33,0	30,6	31,3	33,4	35,7	34,7	34,6	32,5	33,8
	VDF - Velocidade Diastólica Final	15,7	17,0	21,1	17,0	22,8	17,7	17,0	16,0	15,3	17,4	17,0	17,4	18,7	18,6	18,1	16,5
	Índice de Resistência	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5
	Débito Cardíaco	3,1	3,3	2,8	3,0	3,7	3,6	3,0	3,0	3,2	3,5	3,1	3,2	3,1	3,3	3,2	3,0
	PKC	3,3	5,8	6,8	6,6	6,7	7,1	6,8	7,2	9,7	9,8	9,2	9,2	9,6	9,9	11,1	8,9
	minutos																
	P602	64,8	29,5	29,2	27,2	23,9	19,7	14,8	10,3	6,5	3,1	1	0	0	0,1	0	
	PAM	88	78	66	62	81	72	70	68	65	67	67	65	80	114	105	35
	FC	108	147	116	114	105	105	116	116	112	116	121	124	125	125		
	ETCO2	35	41	41	42	42	42	40	40	40	41	41	42	41	38	37	
	Volume minuto	5,1	4,9	4,9	4,9	4,8	4,8	5,4	5,3	5,2	5,1	5,2	5,3	5,5	6,7	6,7	
	SAT O2	98	99	99	99	99	98	99	99	99	99	99	99	99	99		
	Temp esofágica	40,3	40,7	40,9	41	41,1	41,2	41,4	41,4	41,5	41,6	41,7	41,8	41,9	42,2	42,3	
	Temp Art Pulmonar	40,5	40,4	40,4	40,1	40	40,3	40,3	40,5	40,6	40,6	40,8	40,8	40,6	40	40,2	
	Temp Cerebral D	39	38,4	37,1	36,5	36,3	36,1	35,8	35,1	35,4	35,2	35,2	34,9	34,3	38,2	38,8	
	Temp Cerebral E	38,6	35,5	34,6	34	33,9	33,8	33,5	33,1	32,8	32,7	32,7	32,7	32,1	38,4	38,9	
	Temp Retal	40	40,7	40,8	41	40	41,1	41,2	41,3	41,4	41,5	41,6	41,7	41,8	42,3	42,3	
	Temp Ambiente	20,3	20,3	20,3	20,2	20,2	20,4	20,1	20,1	20,2	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20	
	Temp do liq infundido	0	0,8	0,8	1	1	0,8	1	0,8	0,4	0,8	0	0	0,5			
	VS - Velocidade Sistólica	23,5	22	21,3	23,3	20,2	20	20,8	18,3	18,9	18,8	18,1	18,4	18,4	25,5	24	
	VDF - Velocidade Diastólica Final	15,3	13,4	10,1	13,8	11,4	11	10,3	9,55	8,9	9,27	10	9,16	9,58	13,5	15,1	
	Índice de Resistência	0,35	0,39	0,53	0,41	0,44	0,445	0,5	0,51	0,53	0,53	0,48	0,51	0,51	0,47	0,37	
	Débito Cardíaco	3,05	3,77	3,5	3,48	3,14	3,48	3,13	3,21	3,01	3,02	3,06	3,79	3,48	3,06	3,09	
	PKC	14	16,8	16	16	14,4	13,9	14,4	14,3	14,4	14,4	14,3	13,5	11,8	12	15,8	

ANIMAL 9		minutos	T0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75
			PR02	39	27,8	25,3	23,6	20,3	16,3	16,1	14,1	11,4	11,4	10,3	9,7	9,3	7,3	7
			PAM	75	90	79	84	89	90	91	95	102	103	100	103	107	108	111
			FC	107	130	130	132	134	133	137	131	135	131	137	147	148	172	170
			ETCO2	35	42	40	40	41	39	42	42	41	39	38	37	37	41	42
			Volume minuto															
			SAT O2	97	97	98	97	98	97	98	96	97	97	96	96	96	96	96
			Temp esofágica	39,2	39,7	39,5	39,4	39,3	39,4	39,5	39,5	39,5	39,5	39,6	39,6	39,7	40,3	40,4
			Temp Art Pulmonar	39,4	39,9	39,7	39,6	39,5	39,6	39,7	39,7	39,8	39,8	39,9	39,8	39,9	40,7	40,7
			Temp Cerebral D	37,8	36,7	36,5	36,8	36,6	36,6	36,2	36,2	36,2	36,2	36,1	34,8	34,6	35,8	37
			Temp Cerebral E	38	36,8	36,2	36,9	36,7	36,6	36,5	36	36	36	34,9	34,8	34,3	36,1	37
			Temp Retal	39	39,6	39,5	39,4	39,5	39,5	39,5	39,5	39,5	39,5	39,6	39,7	40,2	40,3	40,3
			Temp Ambiente	21	20,7	20,3	20,1	19,7	19,6	19,5	19,3	19,8	19,9	20,2	20,8	21,2	21	21,6
			Temp do Eq infundido	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,5	0,3	0,7	0,1	0	0			
			VS - Velocidade Sistólica	31,4	27,3	28,1	24	21,9	25,5	22,6	27	31	20,6	24,1	23,8	22,1	26,1	31,2
ANIMAL 10		minutos	VDX - Velocidade Diastólica Final	19,7	16,7	15,2	12	12	14,7	13,1	17,1	15,1	11,6	15,5	14,8	13,1	13,7	20
			Índice de Resistência	0,37	0,39	0,46	0,5	0,45	0,42	0,42	0,37	0,52	0,44	0,36	0,38	0,41	0,45	0,36
			Débito Cardíaco	3,8	3,5	3,46	3,65	3,85	3,28	3,16	3,07	3,42	3,1	3,4	3,74	3,62	3,5	3,66
			PRC	3,8	4,8	4,6	4,4	5,5	5,4	4,2	4,4	3,64	4,8	4,3	4,1	4,5	4,6	4,1
			minutos	T0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
			PR02	44,3	25,8	20,8	17	14,2	12,4	11,3	10,7	9	8,7	4,9	4,7	4,5	16,6	17,2
			PAM	82	86	83	90	87	92	91	88	92	84	81	73	72	72	71
			FC	100	116	111	98	100	83	101	105	101	89	91	82	77	81	73
			ETCO2	37	37	37	37	37	36	36	35	34	34	37	38	39	42	39
			Volume minuto															
			SAT O2	97	97	97	97	97	98	97	97	97	97	97	98	98	98	98
			Temp esofágica	41,5	41,4	41,2	41,1	41	40,7	40,7	40,6	40,6	40,5	40,5	40,3	40,3	40,1	40,4
			Temp Art Pulmonar	40,7	40,9	41	40,9	40,6	40,5	40,6	40,5	40,4	40,1	40,3	40,1	40,2	39,7	40,1
			Temp Cerebral D	40,3	39,3	38,2	37,8	37,7	37,6	37,5	37,4	37,3	37,2	37,1	37,1	37,1	38,1	38,6
			Temp Cerebral E	40,9	40,3	38,9	38	37,7	37,5	37,5	37,4	37,3	37,2	37,1	37	37	37,6	38,2
			Temp Retal	41,8	41,7	41,7	41,7	41,6	41,5	41,3	41,2	41,2	41,1	40,9	40,8	40,7	40,4	40,1
			Temp Ambiente	20,9	20,9	20,7	20,8	20,8	20,8	21	21,2	21,3	21,3	21,4	21,4	21,5	21,5	21,5
			Temp do Eq infundido	0,1	0,2	0,7	0,8	1	0,8	0,8	0,4	0,1	0,2	0,2	0,8	0,4		
			VS - Velocidade Sistólica	47,6	51,8	43,9	46,5	48,6	52,9	56,2	49,4	55,8	52,2	57,8	55,8	51,2	48,1	
			VDX - Velocidade Diastólica Final	23,8	31,2	23,3	22,7	27	28,1	30,6	28,7	30,9	27,2	33,5	28,9	27,6	23,6	26
			Índice de Resistência	0,5	0,4	0,47	0,51	0,44	0,46	0,46	0,42	0,45	0,48	0,46	0,48	0,52	0,58	0,53
			Débito Cardíaco	4,15	4,02	4,42	4,68	4,52	4,72	4,4	4,31	4,66	4,77	4,27	4,08	4,04	4,9	4,67
			PRC	6,9	7,1	6,5	6,5	6,5	6,7	6,7	6,4	7	6,4	6,9	6,5	6,5	5,5	5,3

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: Post-Cardiac Arrest Care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S768–S786.
2. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004128.
3. Yenari MA, Hemmen TM. Therapeutic Hypothermia for Brain Ischemia: Where Have We Come and Where Do We Go? *Stroke* 2010;41:S72–S74.
4. Fox JL, Vu EN, Doyle-Waters M, Brubacher JR, Abu-Laban R, Hu Z. Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review. *CJEM* 2010;12:355–64.
5. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic Hypothermia for Acute Ischemic Stroke: What Do Laboratory Studies Teach Us? *Stroke* 2004;35:1482–9.
6. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004;30:556–75.
7. Clifton GL. Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:116–9.
8. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146–53.
9. Hagioka S, Takeda Y, Takata K, Morita K. Nasopharyngeal cooling selectively and rapidly decreases brain temperature and attenuates neuronal damage, even if initiated at the onset of cardiopulmonary resuscitation in rats. *Critical Care Medicine* 2003;31:2502–8.
10. Trübel H, Herman P, Kampmann C, Novotny E, Hyder F. [Selective pharyngeal brain cooling]. *Biomed Tech (Berl)* 2003;48:298–300.
11. Covaciu L, Allers M, Enblad P, Lunderquist A, Wieloch T, Rubertsson S. Intranasal selective brain cooling in pigs. *Resuscitation* 2008;76:83–8.
12. Yu T, Barbut D, Ristagno G, Cho JH, Sun S, Li Y, et al. Survival and neurological outcomes after nasopharyngeal cooling or peripheral vein cold saline infusion initiated during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest*. *Critical Care Medicine* 2010;38:916–21.
13. Boller M, Lampe JW, Katz JM, Barbut D, Becker LB. Feasibility of intra-arrest hypothermia induction: A novel nasopharyngeal approach achieves preferential brain cooling. *Resuscitation* 2010;81:1025–30.

14. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adams J, Rosen P. Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2006.
15. Tanaka M, Nagasaki G, Nishikawa T. Moderate hypothermia depresses arterial baroreflex control of heart rate during, and delays its recovery after, general anesthesia in humans. *Anesthesiology* 2001;95:51–5.
16. Sabharwal R, Coote JH, Johns EJ, Egginton S. Effect of hypothermia on baroreflex control of heart rate and renal sympathetic nerve activity in anaesthetized rats. *J Physiol (Lond)* 2004;557:247–59.
17. Weisser J, Martin J, Bisping E, Maier LS, Beyersdorf F, Hasenfuss G, et al. Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function. *Basic Res Cardiol* 2001;96:198–205.
18. Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:1730–7.
19. On Medicine, Volume I — Celsus | Harvard University Press [Internet]. [citado 2012 set 28];Available from: <http://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674993228>
20. Method of Medicine, Volume I — Galen, Ian Johnston, G. H. R. Horsley | Harvard University Press [Internet]. [citado 2012 set 28];Available from: <http://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674996526>
21. Ancient Medicine. Airs, Waters, Places. Epidemics 1 and 3. The Oath. Precepts. Nutriment — Hippocrates | Harvard University Press [Internet]. [citado 2012 set 28];Available from: <http://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674991620>
22. Memoirs of military surgery, Containing the practice of the French military surgeons during the principal campaigns of the late war. Abridged and translated from the French by John Waller. In two parts - Google Books [Internet]. [citado 2012 set 28];Available from: https://play.google.com/books/reader?id=Nfbp9fZb_gEC&printsec=frontcover&output=reader&authuser=0&hl=pt_BR&pg=GBS.PA5
23. Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Assoc Res Nerv Ment Dis Proc* 1945;24:611–9.
24. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery: the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill, and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Annals of surgery* 1950;132:531.
25. Bigelow WC. Methods for inducing hypothermia and rewarming. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1959;80:522–32.
26. BOTTERELL EH, LOUGHEED WM, SCOTT JW, VANDEWATER SL. Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1956;13:1–42.

27. BOTTERELL EH, LOUGHEED WM, MORLEY TP, VANDEWATER SL. Hypothermia in the surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1958;15:4–18.
28. Davey LM, Fiorito JA, Hehre FW. Intracranial aneurysm in late pregnancy. Report of a successful operation utilizing hypothermia. *J Neurosurg* 1965;23:542–6.
29. Patterson RH Jr, Ray BS. Profound hypothermia for intracranial surgery using a disposable bubble oxygenator. *J Neurosurg* 1965;23:184–90.
30. Artru AA, Michenfelder JD. Influence of hypothermia or hyperthermia alone or in combination with pentobarbital or phenytoin on survival time in hypoxic mice. *Anesthesia & Analgesia* 1981;60:867–70.
31. Wilkinson DA, Burholt DR, Shrivastava PN. Hypothermia following whole-body heating of mice: effect of heating time and temperature. *Int J Hyperthermia* 1988;4:171–82.
32. Xue D, Huang ZG, Smith KE, Buchan AM. Immediate or delayed mild hypothermia prevents focal cerebral infarction. *Brain research* 1992;587:66–72.
33. Yanamoto H, Nagata I, Nakahara I, Tohnai N, Zhang Z, Kikuchi H, et al. Combination of Intraischemic and Postischemic Hypothermia Provides Potent and Persistent Neuroprotection Against Temporary Focal Ischemia in Rats Editorial Comment. *Stroke* 1999;30:2720–6.
34. Fong K. BBC News - Surgeons use cold to suspend life [Internet]. BBC News Health 2010 [citado 2012 set 29]; Available from: <http://www.bbc.co.uk/news/health-11389464>
35. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–56.
36. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New England Journal of Medicine* 2002;346:557–63.
37. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Moenert M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2005;33:414–8.
38. Circulation-2005-2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care-IV-1-5.txt.
39. Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2005;67:S135–S170.
40. Nolan JP. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003;108:118–21.

41. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Müllner M. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;:CD004128.
42. Lee H-C, Chuang H-C, Cho D-Y, Cheng K-F, Lin P-H, Chen C-C. Applying Cerebral Hypothermia and Brain Oxygen Monitoring in Treating Severe Traumatic Brain Injury. *World Neurosurgery* 2010;74:654–60.
43. Royl G, Füchtmeier M, Leithner C, Megow D, Offenhauser N, Steinbrink J, et al. Hypothermia effects on neurovascular coupling and cerebral metabolic rate of oxygen. *Neuroimage* 2008;40:1523–32.
44. Bacher A, Kwon JY, Zornow MH. Effects of temperature on cerebral tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, and pH during transient global ischemia in rabbits. *Anesthesiology* 1998;88:403–9.
45. Milde LN. Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992;4:211–5.
46. Small DL, Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;42:185–207.
47. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995;65:1704–11.
48. Globus MY, Busto R, Lin B, Schnippering H, Ginsberg MD. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intras ischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1995;65:1250–6.
49. Mattson MP, Chan SL. Calcium orchestrates apoptosis. *Nat Cell Biol* 2003;5:1041–3.
50. Jurkovich GJ, Pitt RM, Curreri PW, Granger DN. Hypothermia prevents increased capillary permeability following ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 1988;44:514–21.
51. Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM. Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. *Can J Neurol Sci* 1999;26:298–304.
52. Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 2001;95:933–8.
53. Siesjö BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S. Calcium, excitotoxins, and neuronal death in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 1989;568:234–51.
54. Lanier WL. Cerebral metabolic rate and hypothermia: their relationship with ischemic neurologic injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:216–21.
55. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EMR, Menzel M, Gilman C, Bullock R, et al. Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after

- severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res* 2002;24:161–8.
56. Kimura T, Sako K, Tanaka K, Kusakabe M, Tanaka T, Nakada T. Effect of mild hypothermia on energy state recovery following transient forebrain ischemia in the gerbil. *Exp Brain Res* 2002;145:83–90.
 57. Povlishock JT, Buki A, Koizumi H, Stone J, Okonkwo DO. Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression. *Acta Neurochir Suppl* 1999;73:15–20.
 58. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:21–8.
 59. Adachi M, Sohma O, Tsuneishi S, Takada S, Nakamura H. Combination effect of systemic hypothermia and caspase inhibitor administration against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Pediatr Res* 2001;50:590–5.
 60. Winfree CJ, Baker CJ, Connolly ES Jr, Fiore AJ, Solomon RA. Mild hypothermia reduces penumbral glutamate levels in the rat permanent focal cerebral ischemia model. *Neurosurgery* 1996;38:1216–22.
 61. Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR, Scheller MS, Skilling SR, Smullin DH, et al. Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits. *Stroke* 1991;22:666–73.
 62. Auer RN. Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. *Ann N Y Acad Sci* 2001;939:271–82.
 63. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdés I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:729–38.
 64. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, 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;20:904–10.
 65. Dempsey RJ, Combs DJ, Maley ME, Cowen DE, Roy MW, Donaldson DL. Moderate hypothermia reduces postischemic edema development and leukotriene production. *Neurosurgery* 1987;21:177–81.
 66. Kaibara T, Sutherland GR, Colbourne F, Tyson RL. Hypothermia: depression of tricarboxylic acid cycle flux and evidence for pentose phosphate shunt upregulation. *J Neurosurg* 1999;90:339–47.
 67. Dietrich WD, Busto R, Globus MY, Ginsberg MD. Brain damage and temperature: cellular and molecular mechanisms. *Adv Neurol* 1996;71:177–194; discussion 194–197.
 68. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988;16:942–6.

69. Ning X-H, Chen S-H, Xu C-S, Li L, Yao LY, Qian K, et al. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J Appl Physiol* 2002;92:2200–7.
70. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 2002;30:1499–502.
71. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 1999;16:225–32.
72. Safar P, Abramson NS, Angelos M, Cantadore R, Leonov Y, Levine R, et al. Emergency cardiopulmonary bypass for resuscitation from prolonged cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 1990;8:55–67.
73. Sterz F, Zeiner A, Krkciyan I, Janata K, Mllner M, Domanovits H, et al. Mild resuscitative hypothermia and outcome after cardiopulmonary resuscitation. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996;8:88–96.
74. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 1998;39:61–6.
75. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima K, et al. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:776–83.
76. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schrkhuber W, Mllner M, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Stroke* 2000;31:86–94.
77. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest::: a preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9–13.
78. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33C versus 36C after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine* 2013;369:2197–206.
79. Nozari A. Critical Time Window for Intra-Arrest Cooling With Cold Saline Flush in a Dog Model of Cardiopulmonary Resuscitation. *Circulation* 2006;113:2690–6.
80. Zhao D, Abella BS, Beiser DG, Alvarado JP, Wang H, Hamann KJ, et al. Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;77:242–9.

81. Wang H, Barbut D, Tsai M-S, Sun S, Weil MH, Tang W. Intra-arrest selective brain cooling improves success of resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:617–21.
82. Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes ARJ. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1563–73.
83. Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 2003;59:381–5.
84. Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg* 2000;93:546–9.
85. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556–63.
86. Hayashi S, Inao S, Takayasu M, Kajita Y, Ishiyama J, Harada T, et al. Effect of early induction of hypothermia on severe head injury. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:83–4.
87. Rosomoff HL, Safar P. Management of the comatose patient. *Clin Anesth* 1965;1:244–58.
88. Hemmen TM, Lyden PD. Hypothermia after acute ischemic stroke. *Journal of neurotrauma* 2009;26:387–91.
89. Lazzaro MA, Prabhakaran S. Induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1161–74.
90. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graftagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32:2033–5.
91. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461–6.
92. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J. Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79–85.
93. Citerio G, Gaini SM, Tomei G, Stocchetti N. Management of 350 aneurysmal subarachnoid hemorrhages in 22 Italian neurosurgical centers. *Intensive Care Medicine* 2007;33:1580–6.
94. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101:408–16.

95. Dorhout Mees SM, Luitse MJA, van den Bergh WM, Rinkel GJE. Fever After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Relation With Extent of Hydrocephalus and Amount of Extravasated Blood. *Stroke* 2008;39:2141–3.
96. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34:617–23.
97. Rinkel GJE, Klijn CJM. Prevention and treatment of medical and neurological complications in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Pract Neurol* 2009;9:195–209.
98. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2009;64:86–92; discussion 92–93.
99. Piepgras A, Elste V, Frietsch T, Schmiedek P, Reith W, Schilling L. Effect of moderate hypothermia on experimental severe subarachnoid hemorrhage, as evaluated by apparent diffusion coefficient changes. *Neurosurgery* 2001;48:1128–1134; discussion 1134–1135.
100. Thomé C, Schubert G, Piepgras A, Elste V, Schilling L, Schmiedek P. Hypothermia reduces acute vasospasm following SAH in rats. *Acta Neurochir Suppl* 2001;77:255–8.
101. Zhao Z, Wu C, He M. A systematic review of clinical outcomes, perioperative data and selective adverse events related to mild hypothermia in intracranial aneurysm surgery. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2012;114:827–32.
102. Li LR, You C, Chaudhary B. Intraoperative mild hypothermia for postoperative neurological deficits in intracranial aneurysm patients [Internet]. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [citado 2012 out 16]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008445.pub2/abstract>
103. Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D. Neuroprotective Effect of Mild Hypothermia in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *Circulation* 2001;104:I–85–I–91.
104. Kouchoukos NT, Masetti P, Rokkas CK, Murphy SF, Blackstone EH. Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 2001;72:699–707; discussion 707–708.
105. Kouchoukos NT, Masetti P, Rokkas CK, Murphy SF. Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1885–1887; discussion S1892–1898.
106. Hollier LH. Protecting the brain and spinal cord. *J Vasc Surg* 1987;5:524–8.

107. Vacanti FX, Ames A 3rd. Mild hypothermia and Mg⁺⁺ protect against irreversible damage during CNS ischemia. *Stroke* 1984;15:695–8.
108. Robertson CS, Foltz R, Grossman RG, Goodman JC. Protection against experimental ischemic spinal cord injury. *J Neurosurg* 1986;64:633–42.
109. Cambria RP, Davison JK, Carter C, Brewster DC, Chang Y, Clark KA, et al. Epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair: A five-year experience. *J Vasc Surg* 2000;31:1093–102.
110. Frank SM, Parker SD, Rock P, Gorman RB, Kelly S, Beattie C, et al. Moderate hypothermia, with partial bypass and segmental sequential repair for thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1994;19:687–97.
111. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;84:378–93.
112. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke* 2000;31:707–13.
113. Nathan HJ, Rodriguez R, Wozny D, Dupuis J-Y, Rubens FD, Bryson GL, et al. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: Five-year follow-up of a randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;133:1206–11.
114. Rees K, Beranek-Stanley M, Burke M, Ebrahim S. Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;:CD002138.
115. Polderman KH, Peerdeeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001;94:697–705.
116. Polderman KH, van Zanten ARH, Girbes ARJ. The importance of magnesium in critically ill patients: a role in mitigating neurological injury and in the prevention of vasospasms. *Intensive Care Med* 2003;29:1202–3.
117. Soliman HM, Mercan D, Lobo SSM, Mélot C, Vincent J-L. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 2003;31:1082–7.
118. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998;352:391–6.
119. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101–20.
120. Schwab S. *Critical care of the stroke patient*. Cambridge: Cambridge University Press; 2014.

121. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, Horn W, Schmidt-Schweda S, Unsöld BW, et al. Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clinical Research in Cardiology* 2010;99:267–76.
122. Cavallaro G, Filippi L, Raffaelli G, Cristofori G, Schena F, Agazzani E, et al. Heart Rate and Arterial Pressure Changes during Whole-Body Deep Hypothermia. *ISRN Pediatrics* 2013;2013:1–6.
123. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106:92–9.
124. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37:S186–202.
125. Lewis ME, Al-Khalidi A-H, Townend JN, Coote J, Bonser RS. The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:102–8.
126. Steiner T, Friede T, Aschoff A, Schellinger PD, Schwab S, Hacke W. Effect and Feasibility of Controlled Rewarming After Moderate Hypothermia in Stroke Patients With Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery. *Stroke* 2001;32:2833–5.
127. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998;44:846–54.
128. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;20:1402–5.
129. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Robertson CS. Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients. *Crit Care Med* 1998;26:562–7.
130. Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery* 2003;52:102–111; discussion 111–112.
131. Mcilvoy L. Comparison of brain temperature to core temperature: a review of the literature. *J Neurosci Nurs* 2004;36:23–31.
132. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011;49:59–65.
133. Riker RR, Fraser GL, Wilkins ML. Comparing the bispectral index and suppression ratio with burst suppression of the electroencephalogram during pentobarbital infusions in adult intensive care patients. *Pharmacotherapy* 2003;23:1087–93.

134. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *The Lancet* 2004;363:1757–63.
135. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:1348–58.
136. Markarian GZ, Lee JH, Stein DJ, Hong SC. Mild hypothermia: therapeutic window after experimental cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1996;38:542–550; discussion 551.
137. Colbourne F, Li H, Buchan AM. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:742–9.
138. Coimbra C, Wieloch T. Hypothermia ameliorates neuronal survival when induced 2 hours after ischaemia in the rat. *Acta Physiol Scand* 1992;146:543–4.
139. Hickey RW, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Callaway CW, Hicks S, et al. Delayed, spontaneous hypothermia reduces neuronal damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2000;28:3511–6.
140. Howes D, Ohley W, Dorian P, Klock C, Freedman R, Schock R, et al. Rapid induction of therapeutic hypothermia using convective-immersion surface cooling: Safety, efficacy and outcomes. *Resuscitation* 2010;81:388–92.
141. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2004;30:757–69.
142. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:46–53.
143. Scott BD, Hogue T, Fixley MS, Adamson PB. Induced hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest; initial experience in a community hospital. *Clin Cardiol* 2006;29:525–9.
144. Gaymar Patient Cooling/Rewarming Therapeutic Hypothermia with Meditherm | HIE | Neonatal Cooling | Neonatal Therapeutic Hypothermia, Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Australia [Internet]. [citado 2012 out 17];Available from: http://www.newmedical.com.au/Gaymar_Patient_Cooling_Rewarming_Therapeutic_Hypothermia_with_Meditherm.htm
145. Pichon N, Amiel JB, François B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007;11:R71.
146. Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R, Brössner G, Pfausler B, Spiss H, et al. Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in

- neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 2002;30:2481–8.
147. Diring MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004;32:559–64.
 148. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041–7.
 149. Badjatia N. Celsius Control system. *Neurocrit Care* 2004;1:201–3.
 150. Badjatia N, O'Donnell J, Baker JR, Huang D, Ayata C, Greer DM, et al. Achieving normothermia in patients with febrile subarachnoid hemorrhage: feasibility and safety of a novel intravascular cooling catheter. *Neurocrit Care* 2004;1:145–56.
 151. Flint AC, Hemphill JC, Bonovich DC. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling. *Neurocrit Care* 2007;7:109–18.
 152. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725–32.
 153. Simosa HF, Petersen DJ, Agarwal SK, Burke PA, Hirsch EF. Increased risk of deep venous thrombosis with endovascular cooling in patients with traumatic head injury. *Am Surg* 2007;73:461–4.
 154. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, Van Der Hoeven JG, others. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo-and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11:R91.
 155. Polderman KH, Callaghan J, others. Equipment review: Cooling catheters to induce therapeutic hypothermia. *Crit Care* 2006;10:234.
 156. Hinz J, Rosmus M, Popov A, Moerer O, Frerichs I, Quintel M. Effectiveness of an intravascular cooling method compared with a conventional cooling technique in neurologic patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:130–5.
 157. O'Neill B, Bilal H, Mahmood S, Waterworth P. Is it worth packing the head with ice in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2012;15:696–701.
 158. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001;51:275–81.
 159. Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg* 2004;100:272–7.
 160. Liu WG, Qiu WS, Zhang Y, Wang WM, Lu F, Yang XF. Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *J Int Med Res* 2006;34:58–64.

161. Covaciu L, Allers M, Enblad P, Lunderquist A, Wieloch T, Rubertsson S. Intranasal selective brain cooling in pigs. *Resuscitation* 2008;76:83–8.
162. Nybo L, Wanscher M, Secher NH. Influence of intranasal and carotid cooling on cerebral temperature balance and oxygenation. *Front Physiol* 2014;5:79.
163. Covaciu L, Weis J, Bengtsson C, Allers M, Lunderquist A, Ahlström H, et al. Brain temperature in volunteers subjected to intranasal cooling. *Intensive Care Medicine* 2011;37:1277–84.
164. Wolfson MR, Malone DJ, Wu J, Hoffman J, Rozenberg A, Shaffer TH, et al. Intranasal perfluorochemical spray for preferential brain cooling in sheep. *Neurocrit Care* 2008;8:437–47.
165. Busch HJ, Eichwede F, Födisch M, Taccone F, Wöbker G, Schwab T, et al. Safety and feasibility of nasopharyngeal evaporative cooling in the emergency department setting in survivors of cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:943–9.
166. Poli S, Purruccer J, Priglinger M, Sykora M, Diedler J, Rupp A, et al. Safety Evaluation of Nasopharyngeal Cooling (RhinoChill®) in Stroke Patients: An Observational Study. *Neurocritical Care* 2014;20:98–105.
167. Castren M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent J-L, Desruelles D, et al. Intra-Arrest Transnasal Evaporative Cooling: A Randomized, Prehospital, Multicenter Study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122:729–36.
168. Parkins WM, Jensen JM, Vars HM. Brain cooling in the prevention of brain damage during periods of circulatory occlusion in dogs. *Annals of surgery* 1954;140:284.
169. Ohta T, Sakaguchi I, Dong LW, Nagasawa S, Yasuda A. Selective cooling of brain using profound hemodilution in dogs. *Neurosurgery* 1992;31:1049–1054; discussion 1054–1055.
170. Schwartz AE, Stone JG, Finck AD, Sandhu AA, Mongero LB, Adams DC, et al. Isolated cerebral hypothermia by single carotid artery perfusion of extracorporeally cooled blood in baboons. *Neurosurgery* 1996;39:577–82.
171. Wen Y-S, Huang M-S, Lin M-T, Lee C-H. Rapid brain cooling by hypothermic retrograde jugular vein flush. *J Trauma* 2005;58:577–81.
172. Khaladj N, Peterss S, Oetjen P, von Wasielewski R, Hauschild G, Karck M, et al. Hypothermic circulatory arrest with moderate, deep or profound hypothermic selective antegrade cerebral perfusion: which temperature provides best brain protection? *European journal of cardio-thoracic surgery* 2006;30:492–8.
173. Allers M, Boris-Möller F, Lunderquist A, Wieloch T. A new method of selective, rapid cooling of the brain: an experimental study. *Cardiovascular and interventional radiology* 2006;29:260–3.
174. Clark DL, Colbourne F. A simple method to induce focal brain hypothermia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2006;27:115–22.

175. Hall JE, Guyton AC. Textbook of medical physiology. Philadelphia, Pa.; London: Saunders; 2010.
176. Bacher A. Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Medicine* 2004;31:24–7.
177. Kofstad J. Blood gases and hypothermia: some theoretical and practical considerations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1996;224:21–6.
178. Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, Weisz DJ, Juvonen T, Bodian CA, et al. Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *The Annals of thoracic surgery* 2002;73:191–7.
179. Walter B, Bauer R, Kuhnen G, Fritz H, Zwiener U. Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1215–24.
180. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology* 1991;75:130–6.
181. Greeley WJ, Kern FH, Meliones JN, Ungerleider RM. Effect of deep hypothermia and circulatory arrest on cerebral blood flow and metabolism. *The Annals of thoracic surgery* 1993;56:1464–6.
182. Busija DW, Leffler CW. Hypothermia reduces cerebral metabolic rate and cerebral blood flow in newborn pigs. *Am J Physiol* 1987;253:H869–873.
183. Georgiadis D, Schwarz S, Evans DH, Schwab S, Baumgartner RW. Cerebral Autoregulation Under Moderate Hypothermia in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2002;33:3026–9.
184. Mahmood MA. Transcranial Doppler Ultrasonographic Evaluation of Middle Cerebral Artery Hemodynamics During Mild Hypothermia. *Journal of Neuroimaging* 2005;15:336–40.
185. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr* 2011;100:1344–9.
186. National Research Council (U.S.), Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research (U.S.). Guide for the care and use of laboratory animals [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011 [citado 2014 jun 24]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=354527>
187. American Physiological Society > Guiding Principles for the Care and Use of Vertebrate Animals in Research and Training [Internet]. [citado 2012 out 19]; Available from: <http://www.the-aps.org/mm/SciencePolicy/About/Policy-Statements/Guiding-Principles-.html>

188. PORTAL DO MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO [Internet]. [citado 2012 out 19];Available from:
<http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/310553.html>
189. PORTAL DO MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO [Internet]. [citado 2012 out 19];Available from:
http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/311266/Comissao_de_Etica_no_Uso_de_Animais___CEUA.html
190. Flecknell PA. Laboratory animal anaesthesia : a practical introduction for research workers and technicians. London; San Diego: Academic Press; 1996.
191. Munro HM, Wood CE, Taylor BL, Smith GB. Continuous invasive cardiac output monitoring--the Baxter/Edwards Critical-Care Swan Ganz IntelliCath and Vigilance system. Clin Intensive Care 1994;5:52–5.
192. Yamada T, Tsutsui M, Sugo Y, Sato T, Akazawa T, Sato N, et al. Multicenter study verifying a method of noninvasive continuous cardiac output measurement using pulse wave transit time: a comparison with intermittent bolus thermodilution cardiac output. Anesth Analg 2012;115:82–7.
193. Boller M, Lampe JW, Katz JM, Barbut D, Becker LB. Feasibility of intra-arrest hypothermia induction: A novel nasopharyngeal approach achieves preferential brain cooling. Resuscitation 2010;81:1025–30.
194. Keller E, Steiner T, Fandino J, Schwab S, Hacke W. Changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism during moderate hypothermia in patients with severe middle cerebral artery infarction. Neurosurg Focus 2000;8:e4.
195. Sakoh M, Gjedde A. Neuroprotection in hypothermia linked to redistribution of oxygen in brain. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H17–25.
196. Eisenburger P, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Scheinecker W, Havel C, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Curr Opin Crit Care 2001;7:184–8.
197. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. J Cereb Blood Flow Metab 2003;23:513–30.
198. Mustafa S. Cooling-Induced Carotid Artery Dilatation: An Experimental Study in Isolated Vessels. Stroke 2002;33:256–60.