

Gilson Soares Feitosa-Filho¹,
 Joberto Pinheiro Sena², Hélio Penna
 Guimarães³, Renato Delascio Lopes⁴

Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspectos práticos

*Therapeutical hypothermia after cardiopulmonary resuscitation:
 evidences and practical issues*

1. Doutor, Preceptor das Residências de Clínica Médica e de Cardiologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador (BA), Brasil.
2. Médico Residente de Cardiologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador (BA), Brasil.
3. Médico da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP e Médico da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo (SP), Brasil
4. Médico da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil e Fellow do Duke Clinical Research Institute da Duke University, Durham, USA.

Recebido do Hospital Santa Izabel –
 Santa Casa de Misericórdia da Bahia -
 Salvador (BA), Brasil

Submetido em 16 de Junho de 2008
 Aceito em 13 de Janeiro de 2009

Autor para correspondência:

Gilson Soares Feitosa-Filho
 Comissão de Ensino do Hospital Santa
 Izabel da Santa Casa de Misericórdia da
 Bahia
 Praça Almeida Couto, 500, Nazaré
 CEP: 40050-410 - Salvador (BA), Brasil.
 E-mail: gilsonfilho@cardiol.br

RESUMO

Os sobreviventes de parada cardiorrespiratória frequentemente apresentam lesão cerebral isquêmica associada a piores desfechos neurológicos e óbito. A hipotermia terapêutica melhora os desfechos entre os sobreviventes comatosos após manobras de reanimação. Considerando sua recomendação formal para emprego terapêutico pós-recuperação da circulação espontânea na parada cardiorrespiratória, o objetivo deste estudo foi rever os principais aspectos clínicos relativos à hipotermia terapêutica. Foi feita revisão através de pesquisa não-sistemática de artigos através das palavras-chave “parada cardiorrespiratória, resfriamento, hipotermia, síndrome pós-reanimação” na base de dados MedLine. Adicionalmente, referências destes artigos foram igualmente avaliadas. Pacientes adultos inconscientes com circulação espontânea após parada cardiorrespiratória extra-hospitalar devem ser resfriados quando o ritmo inicial for fibrilação ventricu-

lar ou taquicardia ventricular. Este resfriamento pode ser benéfico para os outros ritmos e para o ambiente intra-hospitalar. Existem várias formas diferentes de induzir a hipotermia. O sistema de resfriamento deve atingir a temperatura alvo o mais rápido possível. O reaquecimento para 36° C deve ser realizado em não menos do que 8 horas. Quando a temperatura aumenta para mais de 35° C, sedação, analgesia e paralisia podem ser descontinuadas. As complicações esperadas da hipotermia terapêutica podem incluir pneumonia, sepse, disritmias cardíacas e coagulopatias. Apesar de potenciais complicações que necessitam de cuidadosa monitoração, apenas seis pacientes precisam ser tratados com hipotermia induzida pós-parada cardiorrespiratória para salvar uma vida.

Descritores: Hipotermia induzida/efeitos adversos; Parada cardíaca/complicações; Parada cardíaca/terapia; Ressuscitação cardiopulmonar/complicações; Ressuscitação cardiopulmonar/terapia

INTRODUÇÃO

A hipotermia terapêutica (HT) é uma redução controlada da temperatura central dos pacientes com objetivos terapêuticos pré-definidos. Este tratamento vem sendo usado há mais de 50 anos em cirurgias cardíacas⁽¹⁾ e, mais recentemente, em cirurgias neurológicas.⁽²⁾ Nos últimos seis anos o tema voltou a ter grande impulso e tornou-se terapêutica bem estabelecida no tratamento pós-parada cardiorrespiratória (PCR) em adultos.

Durante a PCR, a circulação espontânea cessa e os órgãos vitais deixam de ser perfundidos. As compressões torácicas, se bem realizadas, conseguem fornecer um fluxo sanguíneo de até 30% em relação ao estado. Somente ocorre melhor perfusão dos órgãos vitais após o retorno da circulação espontânea nos pacientes submetidos às manobras de reanimação cardiorrespiratória (RCR)

com sucesso. Os principais mecanismos benéficos postulados da hipotermia nos pacientes comatosos recuperados de PCR estão apresentados no quadro 1.

Quadro 1 - Mecanismos benéficos da hipotermia nos pacientes comatosos recuperados de uma parada cardiorrespiratória ⁽²⁴⁻²⁶⁾

1. Redução do consumo cerebral de oxigênio
2. Supressão de reações químicas associadas com lesões de reperfusão
3. Redução das reações de radicais livres que aumentam o dano cerebral
4. Redução da liberação de cálcio intracelular
5. Modulação da apoptose
6. Modulação da resposta anti-inflamatória
7. Proteção de membranas lipoprotéicas

PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS DA LITERATURA MÉDICA

Os pacientes admitidos no hospital após PCR pré-hospitalar geralmente demonstram importante lesão neurológica anóxica e alta mortalidade.⁽³⁾ Nos últimos 11 anos surgiram vários estudos em modelos experimentais demonstrando que a lesão neurológica após anóxia global grave é reduzida quando aplicada HT.

O primeiro destes estudos, publicado por Bernard et al.⁽⁴⁾ em 1997, induziu hipotermia (33° C) em 22 pacientes admitidos à emergência vítimas de PCR extra-hospitalar. O resfriamento externo foi realizado e mantido por 12 horas em unidade de terapia intensiva (UTI). A partir de comparação com controle histórico, foi observada melhora da sobrevivência entre os pacientes submetidos ao resfriamento (mortalidade de 45% *versus* 77% no grupo sem HT) sem efeitos adversos importantes relacionados à HT. Diversas publicações se seguiram evidenciando exequibilidade e segurança da HT, além de melhor desfecho neurológico, com sugestão de menor mortalidade no grupo tratado com HT.⁽⁴⁻¹³⁾

Dois grandes ensaios clínicos foram publicados numa mesma edição da revista *New England Journal Medicine*, em 2002, abordando o assunto.^(5,6) Ambos demonstravam efeitos benéficos da hipotermia sobre desfechos neurológicos – um deles, mostrava redução significativa da mortalidade – levando o Comitê Internacional de Reanimação (ILCOR – *International Liaison Committee on Resuscitation*) a publicar diretriz em julho de 2003⁽¹⁴⁾ recomendando o uso da HT (32° C a 34° C) em pacientes inconscientes após RCP extra-hospitalar por 12 a 24 horas quando o ritmo inicial de PCR foi de fibrilação ventricular (FV) e sugeria que provavelmente esta técnica seria benéfica também para outros

ritmos de PCR e para PCR intra-hospitalar.

O estudo australiano de Stephen Bernard et al.⁽⁵⁾ foi desenvolvido em quatro departamentos de emergência de Melbourne. Os pacientes do estudo eram sobreviventes comatosos FV extra-hospitalar. Os critérios de exclusão foram idade menor que 18 anos, idade menor que 50 anos em mulheres (pela possibilidade de gravidez), choque cardiogênico (definido como pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg após retorno da circulação) e possíveis causas de coma outras que não a própria PCR (como por exemplo, trauma cranioencefálico, overdose de drogas ou acidente cerebral encefálico).

A aleatorização dividia esta população em 2 grupos de intervenção: a de tratamento convencional e a de indução de hipotermia. Este último grupo recebia aplicação de bolsas de gelo para promover a diminuição da temperatura já no local de atendimento extra-hospitalar. Na chegada ao hospital as medidas para hipotermia eram intensificadas e todos os pacientes submetidos a exames laboratoriais e à ventilação mecânica, além de correção de possível instabilidade hemodinâmica. Após avaliação neurológica, eram sedados com midazolam e bloqueio neuromuscular com a administração de vecurônio. A terapia com trombolítico ou heparina era utilizada conforme situação em que se fizesse necessário. Todos recebiam aspirina e tinham pressão arterial, hemogasimetria arterial (corrigida para a temperatura), glicemia e potássio sérico monitorados constantemente. A medida da temperatura central de referência utilizada foi a timpânica ou vesical, até que um cateter de Swan-Ganz fosse instalado. As bolsas de gelo eram retiradas quando a temperatura central alcançava 33° C. A temperatura era mantida por 12 horas, sempre com o paciente sedado e paralisado. A partir da 18ª hora, eram reaquecidos com cobertor com ar quente, pelas próximas 6 horas.

Bom desfecho neurológico (entendido pelos autores como alta para casa ou para fisioterapia de reabilitação) foi obtido em 49% dos pacientes. Entre os pacientes submetidos à normotermia, 26% tiveram bom desfecho ao se utilizar os mesmos critérios. Após ajustes para idade e tempo de PCR, a *odds ratio* para bom desfecho no grupo com hipotermia em comparação com o grupo com normotermia foi bastante significativa: 5,25, com $p = 0,011$. Não houve diferença na frequência de eventos adversos, embora no grupo hipotérmico houvesse, em média, maior resistência vascular sistêmica, um menor índice cardíaco e maiores glicemias.

Um importante estudo multicêntrico europeu incluiu pacientes vítimas de FV ou taquicardia ventricular (TV) sem pulso com idade entre 18 e 75 anos⁽⁶⁾. Eram excluídos os pacientes que tivessem alguma causa não cardíaca como provável causa de PCR, além de pacientes que levassem

mais de 15 min sem suporte básico de vida ou pacientes que demorassem mais que 60 minutos para retorno da circulação espontânea. Também eram excluídos do estudo pacientes que chegassem à emergência já com temperatura muito baixa (temperatura timpânica menor que 30° C), gravidez, estado comatoso antes mesmo da PCR, responsividade aos comandos verbais após retorno da circulação espontânea, evidência de hipotensão, hipoxemia, coagulopatia preexistente ou doença terminal. O desfecho primário deste estudo foi a avaliação neurológica após seis meses da PCR. Os pacientes eram classificados conforme as categorias de performance cerebral de Pittsburgh: 1 (boa recuperação), 2 (seqüelas moderadas), 3 (seqüelas graves), 4 (estado vegetativo) e 5 (óbito).

Dos pacientes que receberam hipotermia terapêutica 55% tiveram classificação 1 ou 2 após seis meses do evento, comparados com 39% dos que receberam tratamento convencional, diferença significativa estatisticamente. A mortalidade aos seis meses foi de 41% no grupo hipotermia, significativamente inferior aos 55% do grupo normotermia. Neste estudo, ao contrário do que se poderia supor, as taxas de complicações que poderiam ser decorrentes da hipotermia terapêutica não foram diferentes entre os dois grupos.

QUANDO INDICAR A HIPOTERMIA?

A recomendação das diretrizes do ILCOR é a aplicação de HT a todos os pacientes adultos que retornam inconscientes após uma PCR em FV extra-hospitalar, devendo ser resfriados a 32 a 34 graus por 12 a 24 horas. Este resfriamento pode ser benéfico também para paciente com PCR em outros ritmos e em paradas cardíacas intra-hospitalares.

Esta estratégia de tratamento demonstrou ser bastante eficiente, sendo necessário tratar apenas 6 pacientes para salvar uma vida, ou seja, um número necessário para tratar (NNT) de 6. Portanto, não há razão para esta terapêutica não está sendo utilizada rotineiramente.

Não se deve realizar HT em pacientes em choque cardiogênico após o retorno da circulação espontânea ou em pacientes com coagulopatias primárias ou gestantes. A terapia trombolítica não se constitui em contraindicação para realização da HT, o que é importante citar, visto que muitas das PCR atendidas têm como causa base coronariopatia.^(15,16)

COMO RESFRIAR O PACIENTE?

Existem diversas técnicas testadas para resfriamento: bolsas de gelo, circulação extracorpórea, infusões geladas

na artéria carótida, capa contendo soluções bastante geladas (-30°), lavagem nasal, lavagem gástrica, lavagem vesical, lavagem peritoneal, lavagem pleural, cateteres resfriadores, infusão de líquido gelado, manta com circulação de ar gelado, entre outros.⁽¹⁷⁻²¹⁾ O resfriamento ideal deve ser o que atinja de modo mais rápido e prático a temperatura alvo sem oferecer lesões com esse procedimento.

Uma das técnicas com redução da temperatura mais rápida é a imersão em água gelada, que reduz cerca 9,7° por hora em média, porém esta estratégia é pouco prática para uso rotineiro. Redução mais rápida ainda pode ser obtida se for possível manter esta água gelada em circulação e em contato com a pele do paciente, de modo que seja renovada constantemente, sem que haja tempo para a elevação da temperatura da água. A circulação extracorpórea também é um dos métodos que consegue a obtenção da temperatura alvo de modo mais rápido,⁽¹⁷⁾ porém é um tratamento muito invasivo e pouco prático.

Um método promissor é o que usa cateteres intravasculares com propriedade de resfriar o sangue através de circuito interno que permite circulação de líquido gelado e troca constante de temperatura com o sangue, reduzindo a temperatura central em cerca de 1,4° por hora.⁽¹⁸⁾ A aplicação de bolsas de gelo se mostrou eficaz; em média reduzem 0,9° por hora de aplicação.⁽¹⁹⁾

Provavelmente, o método mais prático e ágil seja a infusão de líquido gelado (a 4°), por via venosa. Rajek et al.⁽²⁰⁾ administraram solução fisiológica gelada (4°) a voluntários, a uma velocidade de 40 mL/kg durante 30 minutos através de cateter central, sendo possível obter uma redução na temperatura central de 5° por hora de forma segura. Bernard et al.⁽²¹⁾ resfriaram pacientes que retornaram à circulação espontânea usando Ringer com lactato a 4° numa infusão de 30 mL/kg em 30 min, conseguindo redução da temperatura em uma velocidade média de 3,2° por hora, também de modo seguro. A infusão de líquidos gelados provavelmente é a mais promissora por ser rápida, prática, segura e de baixo custo.

Alguns tópicos relacionados ao resfriamento ainda precisam ser determinados e estudos futuros serão necessários para responder aos mesmos. Será que as medidas para resfriamento deveriam começar já durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) ou apenas após retorno da circulação espontânea? Qual a temperatura ideal a qual deve ser mantido o paciente? Por quanto tempo os pacientes idealmente devem ser mantidos resfriados para obtenção máxima de benefícios com mínimos riscos? Qual a forma mais rápida de resfriamento e que permite boa segurança? A que velocidade estes pacientes devem ser reaquecidos?

COMO REAQUECÊ-LO?

O tempo ideal para manutenção da hipotermia terapêutica nos pacientes que recuperaram circulação espontânea é desconhecido. As recomendações do ILCOR seguem os dois principais trabalhos: de 12 a 24 horas. O reaquecimento pode ser passivo (aproximadamente 0,5° por hora) ou ativo (usando cobertor térmico, por aproximadamente 1° por hora). Eventualmente pode-se lançar mão de infusão de solução fisiológica levemente aquecida.⁽²²⁾ É possível que pacientes que consigam atingir a temperatura alvo mais rapidamente e logo após a PCR precisem de menos tempo em hipotermia, mas esta hipótese ainda precisa ser convenientemente estudada.

MONITORAÇÃO DA TEMPERATURA CENTRAL

A medida ideal da temperatura seria a mensuração da temperatura intra-ventricular cerebral, o que é impraticável no paciente pós-PCR. Estudos têm demonstrado não haver importantes diferenças entre as temperaturas da veia jugular, subdural, membrana timpânica, artéria pulmonar e temperatura vesical. A temperatura retal é inferior em qualidade para monitoração da temperatura central. A temperatura axilar não deve, em hipótese alguma, ser usada como parâmetro para decisão de resfriamento ou aquecimento.

Os dois maiores estudos sobre a HT no pós-PCR usaram, em algum momento da monitoração, temperaturas timpânica e vesical,^(5,6) motivos pelo qual, juntamente com a temperatura esofágica, sejam as modalidades de monitoração mais utilizadas.

ÚLTIMAS EVIDÊNCIAS

No cenário da medicina intensiva, um estudo prospectivo realizado por Storm C. et al.⁽²³⁾ avaliou 52 pacientes com média de idade de 62 anos submetidos a hipotermia após recuperação da circulação espontânea pós PCR; seus dados foram comparados a uma coorte histórica (n=74) tratados em período prévio a recomendação formal do uso de hipotermia. O grupo submetido à hipotermia teve significativamente menor tempo de internação na UTI e de permanência na ventilação mecânica, bem como melhores desfechos neurológicos em até 1 ano.

CONCLUSÃO

Há evidências que demonstram um benefício para o emprego HT na recuperação dos pacientes pós-PCR. A maior parte dos estudos foi realizada em pacientes sobreviventes de FV/TV extra-hospitalares e, por isso, neste ritmo de PCR está definitivamente indicada a hipotermia terapêutica. Nos pacientes vítimas de PCR em outros ritmos ou de PCR intra-hospitalar, não há a mesma riqueza de dados demonstrando a aplicação da HT e, por isso, rigorosamente não podemos afirmar com segurança sobre o benefício desta terapêutica nestes subgrupos. A despeito disso, existe um racional teórico e alguns pequenos trabalhos que nos permitem supor que a HT terapêutica seja útil também em outros ritmos ou em vítimas de PCR intra-hospitalar.

As unidades devem estabelecer um protocolo de hipotermia induzida para otimizar o tratamento a este perfil de pacientes como, por exemplo, o disponível no quadro 2.

Quadro 2 – Protocolo de indução de hipotermia após parada cardiorrespiratória

Protocolo de indução de hipotermia após parada cardiorrespiratória
<p>Reserva de material</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Soro fisiológico a 0,9% (ou outro cristalóide) – bolsas de 1000 mL – a 4°C 2. Bolsas de gelo 3. Compressas limpas 4. Colchão térmico 5. <i>Kit</i> para Swan – Ganz ou acesso venoso central e pressão arterial invasiva ou termômetro esofágico 6. Monitor multiparâmetros 7. Drogas para sedação, analgesia (fentanil, midazolam e propofol) e bloqueador neuromuscular (atracurium, cisatracurium ou pancuronium) 8. Sonda de Foley 9. Avaliar protetores tópicos de pele e colírio para proteção de córneas 10. Profilaxia de tromboembolismo venoso 11. Profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica e duodenal

Continua...

Quadro 2 – Continuação

Protocolo de indução de hipotermia após parada cardiorrespiratória	
Objetivos no protocolo	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Certificar-se de que não há critérios de exclusão 2. Iniciar sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular 3. Indução de hipotermia com bolsas geladas e solução de cristalóide 30-50ml/Kg 4. Manutenção de temperatura central em 32 a 34°C por 12 a 24 horas 5. Velocidade de reaquecimento lenta – Manter sedação e bloqueio neuromuscular 6. Monitorar complicações potenciais 	
Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pós-PCR com retorno de circulação espontânea (especialmente FV ou TV sem pulso) 2. Idade acima de 18 anos. As mulheres de idade fértil devem ter teste negativo para gravidez 3. Pacientes comatosos após retorno de circulação espontânea 4. Ventilação mecânica 5. A pressão arterial sistólica deverá ser mantida acima de 90 mmHG espontaneamente ou com uso de volume e/ou vasopressores 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Outra razão para o estado comatoso (<i>overdose</i> de drogas, trauma craniano, AVC, status epilepticus) 2. Gravidez 3. Temperatura inicial < 32°C 4. Coagulopatia ou sangramento prévio
Sedação e paralisia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fentanil – dose de ataque – 1 a 2 mcg/Kg + dose de manutenção – 1 a 4 mcg/K/hora 2. Midazolam - dose de ataque – 2 a 6 mg + dose de manutenção – 1 a 2mg/hora 3. Propofol – iniciar com 5 mcg/Kg/min 4. Pancuronium – 1 ampola - 4mg seguido de 0,1 A 0,2 mg/Kg a cada 1 a 2 horas 	
Início do resfriamento	Início de reaquecimento
<p>Intervenções durante o resfriamento – Interpretar ECG e determinar a necessidade de realização de cineangiocoronariografia ou trombólise. Checar bateria de exames laboratoriais.</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Infundir 30 a 50 ml/K de SF 0,9% ou RL a 4°C por 30 minutos para induzir hipotermia 2. Manter o paciente despido em ventilação mecânica com compressas úmidas 3. Manter gelo nas regiões de dobras cutâneas como - pescoço, região inguinal, axilas, membros inferiores, tórax e região abdominal 4. Monitoração da PAM, PVC e temperatura central. 5. A monitoração da temperatura pode ser avaliada através da temperatura esofágica, timpânica ou através do cateter de Swan-Ganz 6. Temperatuara alvo entre 32 e 34°C – caso necessário repetir a infusão de cristalóides a 4°C, se o paciente não estiver em 34° C em 4 horas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciar reaquecimento programado 18 horas da indução da hipotermia. A velocidade de reaquecimento deve ser de 0,5°C/hora 2. Atenção para a necessidade de líquidos durante o reaquecimento 3. Avaliar suspensão da reposição de potássio se for o caso 4. Manter sedação e bloqueio neuromuscular até o paciente atingir 36°C
Monitorar potenciais complicações	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Arritmias 2. Infecções 3. Coagulopatia 4. Status epilepticus 5. Hipertermia rebote 	

PCR – parada cardiorrespiratória; FV – fibrilação ventricular; TV – taquicardia ventricular; AVC – acidente vascular cerebral; ECG – eletrocardiograma; SF – soro fisiológico; RL – ringer lactato; PAM – pressão arterial média; PVC – pressão venosa central.

ABSTRACT

Cardiac arrest survivors frequently suffer from ischemic brain injury associated with poor neurological outcome and death. Therapeutic hypothermia improves outcomes in comatose survivors after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. Considering its formal recommendation as a therapy, post-return of spontaneous circulation after cardiac arrest, the objective of this study was to review the clinical aspects of therapeutic hypothermia. Non-systematic review of articles using the keywords "cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, cooling, hypothermia, post resuscitation syndrome" in the MedLine database was performed. References of these articles were also reviewed. Unconscious adult patients with spontaneous circulation after out-of-hospital ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia should be cooled. Moreover, for any other rhythm or in the intra-hospital scenario, such cooling may

also be beneficial. There are different ways of promoting hypothermia. The cooling system should be adjusted as soon as possible to the target temperature. Mild therapeutic hypothermia should be administered under close control, using neuromuscular blocking drugs to avoid shivering. The rewarming process should be slow, and reach 36° C, usually in no less than 8 hours. When temperature increases to more than 35° C, sedation, analgesia, and paralysis could be discontinued. The expected complications of hypothermia may be pneumonia, sepsis, cardiac arrhythmias, and coagulopathy. In spite of potential complications which require rigorous control, only six patients need to be treated to save one life.

Keywords: Hypothermia induced/adverse effects; Heart arrest/complications; Heart arrest/therapy; Cardiopulmonary resuscitation/complications; Cardiopulmonary resuscitation/therapy

REFERÊNCIAS

1. Cook DJ. Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1999;88(6):1254-71.
2. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, Loftus CM, Craen RA, Schubert A, et al. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. *Neurosurgery*. 1999;44(1):23-32; discussion 32-3.
3. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis of comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet*. 1994;343(8905):1055-9. Comment in: *Lancet*. 1994;343(8905):1052-3.
4. 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(2):146-53.
5. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557-63. Comment in: *N Engl J Med*. 2002;346(8):546. *N Engl J Med*. 2002;346(8):612-3. *N Engl J Med*. 2002;347(1):63-5; author reply 63-5. *N Engl J Med*. 2002;347(1):63-5; author reply 63-5. *N Engl J Med*. 2002;347(1):63-5; author reply 63-5.
6. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Engl J Med*. 2002;346(8):549-56. Erratum in: *N Engl J Med*. 2002;346(22):1756. Comment in: *ACP J Club*. 2002;137(2):46. *Evid Based Nurs*. 2002;5(4):111. *N Engl J Med*. 2002;346(8):546. *N Engl J Med*. 2002;347(1):63-5; author reply 63-5. *N Engl J Med*. 2002;347(1):63-5; author reply 63-5.
7. Bernard SA, MacC Jones B, Buist M. Experience with prolonged induced hypothermia in severe head injury. *Crit Care*. 1999;3(6):167-72.
8. Colburne 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(7):742-9.
9. Hicks SD, DeFranco DB, Callaway CW. Hypothermia during reperfusion after asphyxial cardiac arrest improves functional recovery and selectively alters stress-induced protein expression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(3):520-30.
10. 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(10):3511-6.
11. Sanada T, Ueki M, Tokudome M, Okamura T, Nishiki S, Niimura A, et al. [Recovery from out-of-hospital cardiac arrest after mild hypothermia: report of two cases]. *Masui*. 1998;47(6):742-5. Japanese.
12. 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(1-2):61-6.
13. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schörkhuber W, Müllner 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(1):86-94.
14. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, Böttiger BW, Morley PT, Nolan JP, Okada

- K, Reyes C, Shuster M, Steen PA, Weil MH, Wenzel V, Hickey RW, Carli P, Vanden Hoek TL, Atkins D; International Liaison Committee on Resuscitation. 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(1):118-21.
15. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest*. 2008;133(5):1267-74.
 16. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73(1):29-39.
 17. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima K, Watanabe I. 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(3):776-83.
 18. Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R, Brössner G, Pfaußler 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(11):2481-8. Comment in: *Crit Care Med*. 2002;30(11):2598-600.
 19. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, et al. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation*. 2001;104(15):1799-804.
 20. Rajek A, Greif R, Sessler DI, Baumgardner J, Laciny S, Bastanmehr H. Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4 degrees C and 20 degrees C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology*. 2000;93(3):629-37.
 21. 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(1):9-13.
 22. Aoki A, Mori K, Maeda M. Adequate cerebral perfusion pressure during rewarming to prevent ischemic deterioration after therapeutic hypothermia. *Neurol Res*. 2002;24(3):271-80.
 23. Storm C, Steffen I, Schefold JC, Krueger A, Oppert M, Jörres A, Hasper D. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care*. 2008;12(3):R78 .
 24. Wong KC. Physiology and pharmacology of hypothermia. *West J Med*. 1983;138(2):227-32.
 25. Machida S, Ohta S, Itoh N, Maeda Y, Moriyama Y. [Changes in tissue distribution of potassium during simple hypothermia]. *Kyobu Geka*. 1977;30(5):413-8. Japanese.
 26. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1992;4(3):189-225