

HIPOTERMIA TERAPÊUTICA APÓS PARADA CARDÍACA EXTRA- HOSPITALAR EM ADULTOS

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA AFTER OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST IN ADULTS

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA TRAS PARADA CARDIACA EXTRAHOSPITALARIA EN ADULTOS

Felipe Junksztejn Lacerda¹
Luciano da Silva Lima²

RESUMO: Esse artigo buscou analisar a eficácia da hipotermia terapêutica, considerando o ritmo inicial apresentado, e avaliar cada um dos seus parâmetros (temperatura alvo, momento da indução, método do resfriamento e duração da hipotermia) para correlacioná-los com seus respectivos desempenhos em aumentar a sobrevida com bom prognóstico neurológico nesses pacientes. Foi utilizado o método de revisão integrativa de literatura com trabalhos prévios presentes nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, e um total de 30 artigos científicos foram selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos analisados foi observado que os reais benefícios da hipotermia terapêutica ainda não foram completamente estabelecidos pela literatura atual, além disso, os estudos da última década não demonstraram nenhuma vantagem da hipotermia terapêutica sobre a normotermia direcionada. Novos estudos devem ser conduzidos para avaliar se as medidas para evitar apenas a hipertermia podem incrementar a sobrevida e o prognóstico neurológico a longo prazo dos adultos vítimas de parada cardíaca extra-hospitalar.

1047

Palavras-chave: Hipotermia induzida. Parada cardíaca extra-hospitalar. Adultos.

ABSTRACT: This article sought to analyze the effectiveness of therapeutic hypothermia, considering the initial rhythm presented, and to evaluate each of its parameters (target temperature, time of induction, cooling method and duration of hypothermia) in order to correlate them with their respective performances in increasing the survival with good neurological prognosis in these patients. The integrative literature review method was used with previous works present in the PubMed and Cochrane Library databases, and a total of 30 scientific articles were selected after applying the inclusion and exclusion criteria. Through the studies analyzed, it was observed that the real benefits of therapeutic hypothermia have not yet been completely established by the current literature, in addition, studies from the last decade have not demonstrated any advantage of therapeutic hypothermia over targeted normothermia. New studies should be carried out to assess whether measures to prevent hyperthermia alone can increase survival and the long-term neurological prognosis of adult victims of out-of-hospital cardiac arrest.

Keywords: Therapeutic hypothermia. Out-of-hospital cardiac arrest Adults.

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

²Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

RESUMEN: Este artículo buscó analizar la efectividad de la hipotermia terapéutica, considerando el ritmo inicial presentado, y evaluar cada uno de sus parámetros (temperatura objetivo, tiempo de inducción, método de enfriamiento y duración de la hipotermia) para correlacionarlos con sus respectivos desempeños en aumento la supervivencia con buen pronóstico neurológico en estos pacientes. Se utilizó el método de revisión integradora de literatura con trabajos previos presentes en las bases de datos PubMed y Cochrane Library, y se seleccionaron un total de 30 artículos científicos después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. A través de los estudios analizados, se observó que los beneficios reales de la hipotermia terapéutica aún no han sido completamente establecidos por la literatura actual, además, los estudios de la última década no han demostrado ninguna ventaja de la hipotermia terapéutica sobre la normotermia dirigida. Se deben realizar nuevos estudios para evaluar si las medidas para prevenir la hipertermia por sí solas pueden aumentar la supervivencia y el pronóstico neurológico a largo plazo de las víctimas adultas de un paro cardíaco extrahospitalario.

Palabras clave: Hipotermia inducida. Paro cardíaco extrahospitalario; Adultos.

INTRODUÇÃO

A parada cardíaca extra-hospitalar (PCEH) é uma das principais causas de morte inesperada em países desenvolvidos e a recuperação sem lesão neurológica residual após isquemia cerebral global é rara, o que a torna um importante problema de saúde pública (BERNARD, SA, et al., 2002; HYPOTERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP, 2002; CHOI SW, et al., 2016). Dados atuais mostram que aproximadamente 28,3% das pessoas que sofrem uma PCEH sobrevivem até a admissão hospitalar, e apenas 7,6% sobrevivem até a alta. Entre os indivíduos que sobrevivem até a admissão hospitalar, a principal causa de morte é atribuída à síndrome pós-parada cardíaca, composta por lesão cerebral, disfunção miocárdica, isquemia sistêmica e lesões de reperfusão (CHOI SW, et al., 2016).

A hipotermia terapêutica (HT) é uma diminuição controlada da temperatura corporal do indivíduo que tem como objetivos: reduzir o consumo cerebral de oxigênio, suprimir as reações químicas associadas às lesões de reperfusão, reduzir a liberação de cálcio intracelular, modular a apoptose, entre outros (FEITOSA-FILHO GS, et al., 2009). Sua implementação na prática médica tem sido estudada atualmente com a finalidade de avaliar seu potencial em reduzir a mortalidade e a morbidade neurológica em sobreviventes de parada cardíaca extra-hospitalar após uma RCP bem-sucedida (SILVERMAN MG e SCIRICA BM, 2016).

A American Heart Association (AHA) e o European Resuscitation Council recomendam a HT para adultos permanecendo em coma após a ressuscitação bem-sucedida de uma PCEH apresentando fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular

sem pulso como ritmos iniciais. A temperatura alvo recomendada é de 32 °C a 36 °C por 12 a 24h. No entanto, ainda há uma carência de informações concretas sobre alguns componentes da hipotermia terapêutica, como: a eficácia do tratamento em pacientes com ritmos de parada chocáveis (fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso) e não chocáveis (assistolia e atividade elétrica sem pulso), a temperatura alvo ideal, o momento ideal para indução do resfriamento, o melhor método de indução e por quanto tempo deve durar a hipotermia (LOPEZ-DE-SA E, et al., 2012). O objetivo desse estudo foi analisar a eficácia da HT, considerando o ritmo inicial apresentado, e avaliar cada um dos seus componentes supracitados (temperatura alvo, momento da indução, método do resfriamento e duração da hipotermia) para correlacioná-los com os seus respectivos desempenhos em aumentar a sobrevida com bom prognóstico neurológico nesta coorte de pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal, executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Cochrane Library. A busca pelos artigos foi realizada durante o mês de janeiro de 2023 utilizando os descritores: “therapeutic hypothermia”, “out-of-hospital cardiac arrest” e “adults”, considerando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (SILVA, CCD, et al., 2020). Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 21 anos (2002-2023); no idioma inglês; de acesso ao texto completo e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico randomizado controlado e estudo observacional. Foram excluídos artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático em concordância aos objetos do estudo, que não analisavam a eficácia da hipotermia induzida propriamente dita e dos componentes envolvidos na sua implementação aplicada aos pacientes com parada cardíaca extra-hospitalar e artigos fora do tema abordado.

RESULTADOS

A busca sistematizada resultou em um total de 840 trabalhos. Foram encontrados 771 artigos na base de dados PubMed e 69 artigos na Cochrane Library. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 25 artigos na base de dados PubMed e 5 artigos na Cochrane Library, sendo que 10 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas utilizadas para busca, conforme apresentado na Figura 1. Dos 30 estudos selecionados 18 são ensaios clínicos randomizados controlados, 8 são estudos observacionais retrospectivos e 4 são estudos observacionais prospectivos.

1. Eficácia da intervenção

Dentre os artigos selecionados, 5 ensaios clínicos analisavam a eficácia da HT utilizando como desfechos a sobrevida e o prognóstico neurológico. Dois desses artigos mostraram que a HT moderada (32°C-34°C por 12-24 horas) aumentou a chance de sobrevivência e de um resultado neurológico favorável em comparação com o suporte de vida normotérmico padrão. No primeiro estudo, 49% dos pacientes do grupo hipotermia foram considerados como tendo um bom resultado, em comparação com 26% no grupo normotermia ($p = 0,046$). No segundo estudo, 55% dos pacientes do grupo hipotermia tiveram um resultado favorável, em comparação com 39% do grupo normotermia ($p < 0,01$). O terceiro ensaio clínico não mostrou benefícios estatisticamente significativos na sobrevida com o uso da HT moderada. Os 3 estudos supracitados foram realizados com pacientes com PCEH apresentando ritmos chocáveis. Além disso, também mostraram que o uso da HT não está associado a efeitos adversos clinicamente significativos. O quarto estudo avaliou a eficácia da HT moderada em pacientes apresentando ritmos não-chocáveis e resultou em uma maior porcentagem de pacientes que sobreviveram com um prognóstico neurológico favorável em 90 dias (HT 10,2% vs NT 5,7%; $p = 0,04$). Entretanto, nesse estudo a HT não aumentou a sobrevida em 90 dias. O quinto estudo avaliou pacientes apresentando PCEH, independente do ritmo inicial, e resultou em uma maior porcentagem de mortalidade após 6 meses nos indivíduos submetidos à hipotermia terapêutica quando comparados ao grupo normotermia (HT 50% vs NT 48%; $p = 0,37$). Além disso, a incidência de arritmia resultando em instabilidade hemodinâmica foi mais comum no

grupo hipotermia em comparação com o grupo normotermia (HT 24% vs NT 17%; $p < 0,001$).

Outros 8 estudos observacionais também analisaram a eficácia da HT. Entre esses, 5 artigos mostraram que a HT moderada resultou em melhores resultados neurológicos e maior sobrevida na alta hospitalar quando utilizada em pacientes com PC apresentando ritmos chocáveis. Em um desses estudos, a HT moderada resultou em um prognóstico neurológico favorável (CPC 1 ou 2) em pacientes com ritmo inicial de FV (HT 55,8% vs NT 25,6%; $p < 0,01$). Além disso, a HT também foi associada à uma menor frequência de alta para instituições de reabilitação de longo prazo (HT 4,7% vs NT 18,6%; $p = 0,04$). No grupo de pacientes com PC apresentando ritmos não-chocáveis, 2 estudos mostraram que a HT moderada pode melhorar a sobrevida e o prognóstico neurológico desses pacientes quando o tempo entre o colapso e o retorno à circulação espontânea for curto, em até 24 minutos ($p = 0,011$). Um estudo retrospectivo mostrou que a HT moderada não resultou em benefícios estatisticamente significativos quando aplicada em pacientes com PC apresentando ritmos não-chocáveis.

2. Gerenciamento da temperatura

Entre os artigos selecionados, 3 ensaios clínicos avaliaram a eficácia de dois diferentes níveis de temperatura da HT (33°C vs 36°C) em sobreviventes em coma de PCEH utilizando como desfecho primário a sobrevida e desfecho secundário a função neurológica, independente do ritmo cardíaco apresentado. A sobrevida e a função neurológica foram boas e semelhantes em ambos grupos. Além desses, um ensaio clínico piloto avaliou os benefícios dos níveis de temperatura de 32°C e 34°C obtendo um resultado de prognóstico neurológico favorável em 6 meses de 69,2% no grupo de 32°C em comparação com 23,1% no grupo de 34°C ($p = 0,02$), analisando somente os pacientes com ritmos chocáveis.

Outros 2 estudos observacionais foram realizados para avaliar a eficácia de níveis diferentes de temperatura da HT em melhorar a sobrevida e a função neurológica de pacientes com PC. O primeiro comparou as temperaturas de 33°C e 36°C, e o segundo as temperaturas de 34°C e 36°C. Ambos os estudos chegaram à conclusão de que a sobrevida e a função neurológica foram boas e semelhantes nos dois níveis de temperatura.

3. Momento ideal para indução do resfriamento

Seis ensaios clínicos randomizados avaliaram se a indução pré-hospitalar da HT seria capaz de aumentar a sobrevida com um prognóstico neurológico favorável na alta hospitalar de pacientes com PC. Todos os seis estudos mostraram que a intervenção não resultou em um aumento estatisticamente significativo do desfecho avaliado, quando comparada ao atendimento padrão.

Além desses, um estudo observacional prospectivo avaliou o status neurológico e a sobrevida à longo prazo de indivíduos que receberam indução pré-hospitalar da HT. A intervenção não demonstrou benefícios estatisticamente significativos, independente do ritmo cardíaco apresentado.

4. Método ideal para o resfriamento

Dois ensaios clínicos randomizados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida com resultado neurológico favorável entre os dois métodos de resfriamento (intravascular vs superfície). A sobrevida global e a sobrevida com bom resultado neurológico foram semelhantes entre os dois grupos. Foi constatado que o resfriamento invasivo proporcionou um controle mais rigoroso na manutenção da temperatura, o que contribuiu para uma menor incidência de super-resfriamento e hipertemia de rebote. O resfriamento intravascular foi mais associado a complicações hemorrágicas. Não houve outras complicações clinicamente significativas em ambos os métodos.

Um estudo observacional retrospectivo também demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida com resultado neurológico favorável entre os dois métodos de resfriamento.

5. Duração ideal da hipotermia

Somente um ensaio clínico foi realizado com o intuito de avaliar qual tempo de duração da HT resulta em um melhor prognóstico neurológico. O estudo mostrou que a HT a 33°C por 48h obteve um desfecho neurológico favorável semelhante em comparação com a HT por 24h.

DISCUSSÃO

Uma cascata de diversos eventos destrutivos se inicia à nível celular após um dano isquêmico inicial e pode se perpetuar por várias horas. Um ponto chave para o manejo dessas disfunções é entender que todos esses processos dependem da temperatura. Eles são estimulados pela hipertermia e podem ser mitigados ou até bloqueados pela hipotermia moderada (POLDERMAN KH, 2009). Encontra-se hoje um número relevante de evidências que avaliam os benefícios da HT em detrimento da NT, mas que apresentam diversas discordâncias entre si (ROUT A, et al., 2020).

A elevada mortalidade associada à PC está intimamente relacionada com a evolução para estado vegetativo persistente e essa evolução se mostrou reduzida em determinados estudos pela implementação da HT. O número necessário a tratar (NNT) para reduzir uma morte é 6, sendo melhor do que diversos tratamentos utilizados em terapia intensiva, além de ter um baixo custo e ser facilmente aplicada em qualquer UTI. Apesar das evidências favoráveis ao uso da HT, calcula-se que menos de 30% dos indivíduos com indicação de tratamento o estejam recebendo efetivamente (RECH TH e VIEIRA SR, 2010; BOTTIGER BW, et al., 2007).

A American Heart Association e a ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) recomendam o uso da HT em sobreviventes comatosos de PCEH apresentando os ritmos de FV e TV sem pulso, com nível de evidência I, conforme já estabelecido por dois estudos clínicos randomizados controlados (HOLZER M, et al., 2005; CALLAWAY CW, et al., 2017; DONNINO MW, et al., 2016).

Somente um ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia da HT em pacientes com ritmo inicial não-chocável e mostrou que ela foi capaz de melhorar o prognóstico neurológico, mas não a sobrevida em 90 dias, provavelmente devido a maior gravidade desses pacientes e ao maior período de baixo fluxo cerebral, levando à um grau de lesão neuronal mais importante. Nesse estudo, dois terços dos pacientes tiveram uma causa não-cardíaca para a PC, o que pode ter corroborado para um pior prognóstico (DOSHI P, et al., 2016; ODDO M, et al., 2006; RECH TH e VIEIRA SR, 2010).

Com base nos dois ensaios clínicos iniciais realizados em 2002 sobre HT, a AHA sugere o intervalo de 32°C a 36°C como temperatura alvo para indivíduos submetidos à HT após PCEH. Dez anos após esses estudos, um ensaio clínico randomizado foi feito com o objetivo de avaliar a eficácia das temperaturas alvo de

33°C e 36°C em incrementar a sobrevida e melhorar o prognóstico neurológico de pacientes inconscientes após PCEH. Na conclusão do ensaio, não houve diferença na mortalidade e no prognóstico neurológico entre os dois grupos (NIELSEN N, et al., 2013; CALLAWAY CW, et al., 2017). Um ponto importante a ser destacado desse estudo é que não houve normotermia passiva, ou seja, ambos os grupos foram submetidos à um gerenciamento ativo da temperatura corporal. Com isso, os resultados de sobrevida e bom prognóstico neurológico do grupo 36°C foram muito bons e comparáveis ao grupo de intervenção dos estudos feitos em 2002. Isso provavelmente se explica pela chance de o grupo “normotermia” dos primeiros ensaios clínicos ter se tornado hipertérmico e, portanto, é destacada a importância da prevenção da hipertermia nos pacientes em coma após PCEH (SILVERMAN MG e SCIRICA BM, 2016).

A temperatura alvo mantida entre 32°C e 36°C consegue manter um equilíbrio entre os benefícios clínicos e os efeitos adversos como hipotensão, sangramentos e arritmias, que se exacerbam em temperaturas mais baixas. Além disso, essa faixa de temperatura é facilmente alcançada com métodos não-invasivos de resfriamento (ROUT A, et al., 2020; RECH TH e VIEIRA SR, 2010).

Com base nos dados atuais, o momento ideal para iniciar a HT e atingir a temperatura alvo permanece incerto. Um estudo experimental realizado em animais demonstrou um melhor resultado funcional em ratos resfriados imediatamente após a ressuscitação quando comparado ao início retardado por 1 hora pós-ressuscitação (ZHAO D, et al., 2008). No entanto, estudos realizados em humanos demonstraram resultados diferentes. Seis ensaios clínicos randomizados foram realizados para avaliar o potencial benefício da iniciação pré-hospitalar da HT. Nesses estudos, os grupos da intervenção apresentaram uma temperatura mais baixa na chegada ao hospital, o que diminuiu o tempo necessário para atingir a temperatura alvo. Entretanto, a sobrevida e o status neurológico na alta hospitalar foram semelhantes entre os dois grupos, independente do ritmo cardíaco inicial apresentado na PC (NORDBERG P, et al., 2019; BERNARD SA, et al., 2016; DEBATY G, et al., 2014; KIM F, et al., 2014; SOGA T, et al., 2012; BERNARD SA, et al., 2010). Além disso, houve uma redução na taxa de retorno da circulação espontânea nos pacientes apresentando um ritmo inicial passível de choque que receberam a intervenção, bem como uma maior taxa de repetição de paradas em campo e uma maior incidência de edema pulmonar na admissão hospitalar.

A indução da hipotermia com infusão de uma carga de volume intravenoso foi associada à uma redução da pressão de perfusão coronariana, redução significativa do pH e redução da pressão arterial de oxigênio, que são preditores de resultados insatisfatórios. Dessa forma, um potencial benefício do resfriamento pré-hospitalar pode ter sido ofuscado por esses efeitos adversos associados (BERNARD SA, et al., 2016; KIM F, et al., 2014).

Com relação aos métodos de resfriamento, pode-se dizer que o ideal seria aquele capaz de induzir a hipotermia rapidamente, sem risco de hiper-resfriamento; manter a temperatura alvo sem grandes oscilações durante a fase de manutenção; proporcionar um reaquecimento lento e controlado; ser minimamente invasivo e ter baixos custos. A indução do resfriamento pode ser realizada através de métodos não-invasivos (pacotes de gelo, mantas térmicas, equipamentos de resfriamento de superfície e infusão de soluções frias) ou invasivos (cateteres endovasculares) (RECH TH e VIEIRA SR, 2010).

Cada um desses métodos tem suas respectivas vantagens e desvantagens. O resfriamento interno possui como vantagens: capacidade de alcançar a temperatura alvo mais rápido (2°C a $2,5^{\circ}\text{C}/\text{hora}$), um controle mais rigoroso da temperatura nas fases de manutenção e reaquecimento, com menos tremores. No entanto, possui como desvantagens o maior risco de complicações mecânicas, de sangramento e de infecção, além da necessidade de pessoal treinado para inserção do cateter. Por outro lado, o resfriamento externo é igualmente eficaz e possui uma logística mais simples. Entretanto, demanda um maior tempo para se alcançar a temperatura alvo ($1,4^{\circ}\text{C}/\text{hora}$), há um maior risco de flutuações da temperatura durante a fase de manutenção, bem como maiores complicações por lesões de pele e tremores (JUN GS, et al., 2019; LOOK X, et al., 2018; RECH TH e VIEIRA SR, 2010).

De acordo com os estudos atuais, ambos os métodos são seguros e eficazes. No entanto, não há dados suficientes que suportem a escolha de um em detrimento do outro pois não houve diferença estatisticamente significativa entre os métodos com relação ao aumento da sobrevivência com bom prognóstico neurológico em pacientes pós-PCEH (JUN GS, et al., 2019; LOOK X, et al., 2018; RECH TH e VIEIRA SR, 2010).

As diretrizes atualizadas de ressuscitação sugerem HT moderada por pelo menos 24 horas (CALLAWAY CW, et al., 2017; DONNINO MW, et al., 2016). O ensaio clínico randomizado mais recente sobre esse assunto demonstrou que não

houve diferença significativa no aumento da sobrevida com prognóstico neurológico favorável em pacientes submetidos à HT por 24 horas em comparação com 48 horas. Vale ressaltar que o grupo de 48 horas apresentou uma maior incidência de hipotensão como efeito adverso, no entanto, outras complicações como arritmias e sangramentos foram semelhantes entre os dois grupos. Há uma escassez de evidências científicas sobre qual seria a duração ótima da hipotermia para se alcançar o melhor prognóstico possível para o paciente, o que pode justificar estudos futuros sobre esse parâmetro da HT (KIRKEGAARD H, et al., 2017).

CONCLUSÃO

A hipotermia terapêutica tem sido um protocolo estabelecido por quase duas décadas. No entanto, seus reais benefícios ainda não foram completamente estabelecidos pela literatura atual, além disso, os estudos da última década não demonstraram qualquer vantagem da HT sobre a NT direcionada. O intervalo de temperatura alvo recomendado atualmente é o de 32°C a 36°C com uma duração ideal de pelo menos 24 horas. Não é recomendado o uso rotineiro de resfriamento pré-hospitalar pela infusão de solução salina gelada após a RCP. Com relação às vias de resfriamento, a intravascular e de superfície foram igualmente seguras. Novos estudos devem ser conduzidos para avaliar se as medidas para evitar apenas a hipertermia podem incrementar a sobrevida e o prognóstico neurológico à longo prazo dos adultos vítimas de parada cardíaca extra-hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. ARVIDSSON L, et al. Target temperature 34 vs. 36°C after out-of-hospital cardiac arrest - a retrospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017 Oct;61(9):1176-1183.
2. BERNARD SA, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002 Feb;346(8):557-563.
3. BERNARD SA, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest*. *Crit Care Med.* 2012 Mar;40(3):747-53.
4. BERNARD SA, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010 Aug 17;122(7):737-42.

5. BERNARD SA, et al. Induction of Therapeutic Hypothermia During Out-of-Hospital Cardiac Arrest Using a Rapid Infusion of Cold Saline: The RINSE Trial (Rapid Infusion of Cold Normal Saline). *Circulation*. 2016 Sep;134(11):797-805.
6. BOTTIGER BW, et al. Number needed to treat = six: therapeutic hypothermia following cardiac arrest--an effective and cheap approach to save lives. *Crit Care*. 2007;11(4):162.
7. CALLAWAY CW, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015 Nov;132(18 Suppl 2): S465-82. Erratum in: *Circulation*. 2017 Sep 5;136(10): e197.
8. CHANDRASEKARAN PN, et al. What is the right temperature to cool post-cardiac arrest patients? *Crit Care*. 2015 Nov; 19:406.
9. CHOI SW, et al. Effect of therapeutic hypothermia on the outcomes after out-of-hospital cardiac arrest according to initial ECG rhythm and witnessed status: A nationwide observational interaction analysis. *Resuscitation*. 2016 Mar; 100:51-59.
10. CRONBERG T, et al. Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33°C vs 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015 Jun;72(6):634-41.
11. DANKIEWICZ J, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2283-2294.
12. DEBATY G, et al. Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1832-42.
13. DONNINO MW, et al. Temperature Management After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015 Dec;132(25):2448-56. Erratum in: *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1): e13.
14. DOSHI P, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia on Survival to Hospital Discharge in Out-of-hospital Cardiac Arrest Secondary to Nonshockable Rhythms. *Acad Emerg Med*. 2016 Jan;23(1):14-20.
15. FEITOSA-FILHO GS, et al. Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspectos práticos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009 Mar;21(1):65-71.
16. HACKENHAAR FS, et al. Therapeutic Hypothermia Reduces Oxidative Damage and Alters Antioxidant Defenses after Cardiac Arrest. *Oxid Med Cell Longev*. 2017 May; 2017:8704352.

17. HOLZER M, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005 Feb;33(2):414-8.
18. HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002 Feb;346(8):549-56. Erratum in: *N Engl J Med* 2002 May;346(22):1756.
19. JUN GS, et al. A comparison of intravascular and surface cooling devices for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(30): e16549.
20. KIM F, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jan;311(1):45-52.
21. KIRKEGAARD H, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jul;318(4):341-350.
22. LASCARROU JB, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med.* 2019 Dec;381(24):2327-2337.
23. LILJA G, et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33°C versus 36°C. *Circulation.* 2015 Apr;131(15):1340-9.
24. LOOK X, et al. Randomized controlled trial of internal and external targeted temperature management methods in post- cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med.* 2018 Jan;36(1):66-72.
25. LOPEZ-DE-SA E, et al. Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest: pilot trial comparing 2 levels of target temperature. *Circulation.* 2012 Dec;126(24):2826-33.
26. MAYNARD C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on 3-month neurological status and 1-year survival among adults with cardiac arrest: long-term follow-up of a randomized, clinical trial. *J Am Heart Assoc.* 2015 Mar;4(3): e001693.
27. NIELSEN N, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013 Dec ;369(23):2197-206.
28. NORDBERG P, et al. Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-Arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 May;321(17):1677-1685.
29. ODDO M, et al. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2006 Jul;34(7):1865-73.

30. PERMAN SM, et al. The Utility of Therapeutic Hypothermia for Post-Cardiac Arrest Syndrome Patients with an Initial Nonshockable Rhythm. *Circulation*. 2015 Dec;132(22):2146-51.
31. PITTL U, et al. Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Clin Res Cardiol*. 2013 Aug;102(8):607-14.
32. POLDERMAN KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7 Suppl): S186-202.
33. RECH TH, VIEIRA SR. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: mechanism of action and protocol development. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010 Jun;22(2):196-205.
34. ROUT A, et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Am J Cardiol*. 2020 Oct; 133:48-53.
35. SILVERMAN MG, SCIRICA BM. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Trends Cardiovasc Med*. 2016 May;26(4):337-344.
36. SILVA CCD, et al. Acesso e utilização de serviços odontológicos por gestantes: revisão integrativa de literatura. *Cien Saude Colet*. 2020 Mar;25(3):827-835.
37. SOGA T, et al. Neurological benefit of therapeutic hypothermia following return of spontaneous circulation for out-of-hospital non-shockable cardiac arrest. *Circ J*. 2012 Jul;76(11):2579-85.
38. TERMAN SW, et al. Impact of presenting rhythm on short- and long-term neurologic outcome in comatose survivors of cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*. 2014 Oct;42(10):2225-34.
39. TIAINEN M, et al. Functional outcome, cognition, and quality of life after out-of-hospital cardiac arrest and therapeutic hypothermia: data from a randomized controlled trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015 Feb; 23:12.
40. TIAINEN M, et al. Cognitive and neurophysiological outcome of cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2303-8.
41. ZHAO D, et al. Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008 May;77(2):242-9.