

# Hipotermia Terapêutica: Emprego em Pacientes Comatosos Sobreviventes de Parada Cardíaca

## *Therapeutic Hypothermia: Use in Comatose Patients after Cardiac Arrest*

Rangel Dionizio Magalhães<sup>1</sup>, Andre Hoffmann<sup>2</sup>

### RESUMO

As doenças cardiovasculares lideram entre as causas de óbito no mundo. A parada cardíaca (PCR) é a via final de várias dessas doenças. É um evento devastador, pois o organismo entra em um estado de hipóxia global. Embora haja diferenças na capacidade de cada tecido em suportar este estado tão adverso, o óbito fatalmente acontecerá se a parada não for revertida a tempo. Várias estratégias terapêuticas foram avaliadas nos últimos anos, como o uso de certas drogas farmacológicas específicas, para tentar melhorar os desfechos de quem sofre uma PCR. Porém, invariavelmente, a grande maioria não se mostrou promissora. A Hipotermia Terapêutica (HT), que havia ficado esquecida durante alguns anos, mostrou-se capaz de diminuir tanto a mortalidade desses pacientes quanto as seqüelas neurológicas dos sobreviventes. Apesar disso, sua implementação tem sido lenta em várias partes do mundo, realidade esta que deve ser mudada devido ao seu grande potencial terapêutico. O objetivo deste estudo foi avaliar as evidências disponíveis acerca do emprego da HT em sobreviventes de parada cardíaca. Para isso, fez-se uma busca da literatura dos últimos 10 anos nas bases de dados Highwire e Medline selecionando-se 32 artigos ao final. Verificou-se que as evidências hoje disponíveis são baseadas, sobretudo em 10 ensaios clínicos e que são robustas o suficiente para se indicar o emprego da HT após uma PCR, especialmente no subgrupo de pacientes que tiveram FV ou TV sem pulso como ritmo inicial de apresentação.

### Palavras-chave:

Parada Cardiorrespiratória. Hipotermia Terapêutica.

### ABSTRACT

The cardiovascular diseases lead the causes of deaths worldwide. And the cardiac arrest is the end point of many of these diseases. It is a devastating state because the body undergoes into a global ischemia. Although there are differences in the capacity of each tissue in tolerating this so harmful state, the death will happen inevitably if the arrest is not reverted in time. Many therapeutic strategies were assessed in the previous years, like the use of some specific drugs, aiming to improve the outcomes of patients that experimented a cardiac arrest. Unhappily, the majority didn't show to be promising. The Therapeutic Hypothermia (TH), which has been forgotten for a while, was able to decrease both mortality and neurological dysfunction among the survivors. Regardless this datum, the use of Therapeutic Hypothermia has been slow in many parts of the world regarding what should be changed because of its huge therapeutic potential. The objective of this study was to evaluate the available evidences about the use of TH in survivors from a cardiac arrest. A search has been done of the literature from the last 10 years on the databases Highwire and Medline and picked out 32 issues. It was verified that the evidences are mainly based on 10 clinics assays and are strong enough to council the use of the TH after a cardiac arrest, especially in the patients who had the VF or VT pulse less as the presenting rhythm.

### Keywords:

Cardiopulmonary arrest. Therapeutic hypothermia.

### INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a causa líder de morte prematura nos países desenvolvidos, e muitas dessas mortes ocorrem antes da chegada ao hospital por causa do início de fibrilação ventricular (FV). Apesar da desfibrilação precoce e do suporte de vida cardíaco avançado (ACLS) promovidos pelos serviços médicos de emergência, menos da metade de todos os pacientes que sofrem uma parada cardíaca extra-hospitalar (PCEH) são reanimados. Entre aqueles que têm retorno da circulação espontânea e são transportados ao hospital, muitos sofreram grave injúria neurológica pela anóxia durante a parada cardíaca e essa injúria é uma causa importante de subseqüentes

mortes no ambiente hospitalar (Bernard, 2010), e de seqüelas definitivas naqueles que conseguem sobreviver.

Hipotermia Terapêutica (HT) é a indução intencional de uma temperatura corporal mais baixa que o normal com fins terapêuticos, sendo classificada em Leve (35 a 32° C), Moderada (32 a 30° C) e Grave (abaixo de 30° C) pela Liga Internacional de Ressuscitação.

Historicamente, a HT tem sido usada para proteção cerebral desde a década de 1940. Nos anos 80, foi gradualmente caindo em desuso por causa de técnicas muito trabalhosas e efeitos colaterais associados, como coagulopatia, infecção e tremores. Muitas drogas farmacológicas (começando pelos barbitúricos) foram então avaliadas quanto à eficácia de se

1. Médico Generalista, Pós-Graduado em Emergências Clínicas pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná

2. Enfermeiro, Fisioterapeuta. Professor do Programa de Pós-graduação da Faculdade Inspirar.

Recebido: 25/09/2010

Aceito: 16/12/2010

Autor para correspondência: Rangel Dionizio Magalhães  
E-mail: rangel.magalhaes@yahoo.com.br

proteger o cérebro em sobreviventes de parada cardíaca, AVE e injúria cerebral traumática. Nos anos 90, entretanto, a falta de progresso com esses agentes farmacológicos levou a um renovado interesse na hipotermia. (Ramani, 2006).

Nessa segunda onda de uso da HT as técnicas de resfriamento foram aprimoradas para se diminuir as complicações e maximizar os benefícios terapêuticos. Hoje, apenas em sobreviventes de parada cardíaca e em casos de encefalopatia hipóxica neonatal há evidências que justificam o emprego da Hipotermia Terapêutica Leve (HTL) para minimizar a morbidade neurológica. (Ramani, 2006).

Foi a partir da publicação de dois estudos em 2002 que a HT passou a ser formalmente recomendada como uma modalidade de tratamento para vítimas comatosas sobreviventes de parada cardíaca extra-hospitalar. Esses dois estudos foram multicêntricos (um europeu e outro australiano), randomizados, cegos e o maior deles (o europeu) estudou 275 pacientes (Varon, 2008). Esses estudos mostraram o potencial da HT em diminuir mortalidade e seqüelas neurológicas em vítimas de PCHE.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura recente disponível sobre o emprego da Hipotermia Terapêutica em pacientes que sofrem uma parada cardíaca, tentando estabelecer as evidências que justificam o seu uso e também divulgá-la para que sua implementação aconteça mais rapidamente e mais vidas possam ser salvas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada.

A busca de literatura ocorreu na base de dados Highwire (highwire.stanford.edu) e o período escolhido foi o de janeiro de 2000 até setembro de 2010. Os filtros usados foram “Therapeutic Hypothermia” “apenas no título e no resumo” totalizando 285 artigos.

Também buscou-se na base de dados Medline, no período de 1997 a 2010, pelos termos “therapeutic + hypothermia + arrest”, busca por palavras, totalizando 497 artigos encontrados.

Os critérios de inclusão foram estudos em humanos, adultos, parada cardíaca de causa cardíaca confirmada ou presumida, estudos de revisão e ensaios clínicos experimentais. Os critérios de exclusão foram: estudos sem aplicação clínica aparente (ex. estudos puramente bioquímicos ou moleculares), estudos apenas sobre a viabilidade de um determinado método de resfriamento em específico.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se, no final, um total de 32 artigos, sendo nove ensaios clínicos, e 23 artigos de revisão.

Tabela – Resumo dos Principais Estudos Clínicos

Estudo	Ritmo inicial	HT/NT	Desfechos (definição vária conforme o estudo)	
			Hipotermia	Normotermia
Bernard 1997 (n=44)	FV	22/22 (controle histórico)	50% bom	14% bom
			5% seqüela grave 45% morte	4,5% seqüela grave 4,5% estado vegetativo 77% morte
Yanagawa 1998 (n=28)	FV, subita, insuficiência pulmonar, outros	PCR 13/15 (controle histórico)	23% recuperação completa	6% normal/seqüela mínima
			8% seqüela grave 27% vegetativo 46% morte	23% vegetativo 67% morte
			Resultados não significativos devido à pequena amostra	
Zeiner 2000 (n=27)	FV +	27/não declarado (não randomizado)	52% bom desfecho	7% desfecho ruim
			41% morte	
Mori 2000 (n=54)	desconhecido	36/18	50% desfecho neurológico ruim	89% desfecho neurológico ruim
			13% sobrevida desfecho favorável	0% sobrevida desfecho desfavorável
Hachimi-Idrissi 2001	Assistolia AESP	e 16/14		

## RESULTADOS

### Revisões de Ensaios Clínicos

Dentre os 32 artigos selecionados para a monografia, 10 se destacaram por serem revisões de literaturas de Ensaios Clínicos Randomizados, e são objetivamente citados a seguir.

Em 2003, o Comitê da Liga Internacional em Ressuscitação (ILCOR) analisou os dois principais ECR prospectivos, já anteriormente citados, o de Bernard 2002 e o HACA 2002 e terminou seu artigo com as seguintes recomendações: pacientes adultos inconscientes com circulação espontânea depois de uma parada cardíaca extra-hospitalar devem ser resfriados de 32° C a 34° C por 12 a 24 horas, quando o ritmo inicial for FV. Esse resfriamento também pode ser benéfico para outros ritmos e para paradas cardíacas intra-hospitalares.

Duas revisões de 2005, a de Zeiter e a de Holzer, analisaram respectivamente seis e três estudos encontrados sobre o tema. Os estudos analisados por Zeiter foram Bernard 1997, Bernard 2002, Felberg 2001, HACA 2002, Yanagawa, 1998 e Zeiner 2000, num total de aproximadamente quase 500 pacientes. Já o estudo de Holzer analisou os estudos de HACA 2002, Bernard 2002 e Hachimi-Idrissi 2001. Ambas as revisões concluem a favor do uso da HT pois as evidências apontaram para diminuição da mortalidade e das seqüelas neurológicas com essa técnica.

Em 2006, duas outras revisões foram feitas, uma por Cheung et al, e outra por Howes et al. Ambas analisaram os mesmos quatro estudos encontrados (HACA, Bernard, Hachimi-Idrissi e Mori) e concluíram a favor do uso da HT como um meio para se diminuir mortalidade e seqüelas neurológicas.

Em 2008, três revisões foram encontradas. Na de Holzer, 24 estudos não randomizados e cinco randomizados (Hachimi-Idrissi, Bernard 2002, HACA, Laurent 2005 e Kim 2007) foram analisados. Polderman, por sua vez, analisou apenas três (Hachimi-Idrissi, Bernard e HACA). Já Collins, analisou Bernard 1997, Yanagawa, Bernard 2002 e HACA. As três revisões apontam para os benefícios e grande potencial terapêutico da HT.

Dine, 2009, revisou três ECR que encontrou: HACA, Bernard e Hachimi-Idrissi. Cita que esses estudos, aliados a um grande número de experimentos em animais, mostram o benefício da HT em termos de sobrevida e recuperação neurológica.

Por fim, Lyon, 2010, encontrou em sua revisão cinco estudos de modelos animais de PCR extra hospitalar, nove estudos humanos não-randomizados e cinco estudos humanos randomizados (Hachimi-Idrissi, Bernard 2002, HACA, Laurent e Kim). Sua conclusão também foi de que o uso da HTL melhora as taxas de sobrevivência e de recuperação neurológica favorável.

Laurent 2005 FV ou assistolia 3 grupos: controle (n=19); HF (n=20); HF + HT (n=61)  
Melhora significativa da sobrevida nos grupos HF + HT (p=0,046)  
Kim 2007 Todos 63/62 33% sobreviveram 291 (n=125)  
Não significativo

FV= fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular; AESP = atividade elétrica parada cardiorespiratória; HT = hipotermia terapêutica; NT = normotermia. HF = h

## DISCUSSÃO

A parada cardíaca é um evento devastador, com alto índice de mortalidade e de morbidade. Quando ocorre em nível extra-hospitalar, as chances de sobrevivência são ainda menores e entre esses sobreviventes, as seqüelas neurológicas são a regra. Foi nesse contexto que a descoberta da HT como uma medida terapêutica eficaz em diminuir tanto mortalidade quanto seqüelas neurológicas aconteceu.

As evidências mais robustas a favor do emprego da HT após uma parada cardíaca em humanos surgiram, sobretudo, com os dois trabalhos publicados em 2002, o do grupo europeu HACA e o do grupo australiano de Bernard et al. Além desses dois estudos, existem outros estudos clínicos randomizados, porém, em escalas menores, não multicêntricos, ou com outras particularidades que os tornam mais limitados em suas conclusões do que os dois acima citados. Mesmo assim, considerando todos eles em conjunto, teríamos cerca de 10 trabalhos ECR que são citados como referência nos estudos de revisão sobre o tema: Bernard 1997 (n=44), Yanagawa 1998 (n=28), Zeiner 2000 (n=27 + controle não declarado), Mori 2000 (n=54), Hachimi-Idrissi 2001 (n=30), Felberg 2001 (n=15), HACA 2002 (n=275), Bernard 2002 (n=77), Laurent 2005 (n=61) e Kim 2007 (n=125). Todos esses trabalhos, juntos, somam cerca de 750 pacientes.

Vale ressaltar, que os dois trabalhos mais importantes citados acima, tiveram critérios de inclusão muito restritos. Entre eles, o ritmo cardíaco de apresentação só poderia ser FV ou TV sem pulso e as vítimas deveriam ser adultos, comatosos, reanimados após uma parada cardíaca extra-hospitalar. Portanto, o melhor nível de evidência é para esses casos. Trabalhos menores para outros ritmos iniciais de apresentação e para paradas cardíacas intra-hospitalares também foram conduzidos e, aliados aos conhecimentos teóricos e aos estudos feitos em animais, podemos dizer que a HT também deve ser benéfica para esses pacientes.

O tempo ideal para se iniciar o resfriamento ainda não está bem estabelecido, mas os trabalhos em humanos e em animais que analisaram essa questão sugerem que quanto mais cedo o início melhor. Nos estudos anteriormente citados, na grande maioria, iniciou-se o resfriamento após a reanimação do paciente. Mas vale ressaltar, que estudos animais mostram que o máximo de benefício é alcançado quando o resfriamento é iniciado ainda durante a reanimação. Alguns estudos em humanos, embora ainda não tenham validado o mesmo por serem poucos e não representativos, ao menos já mostraram que o resfriamento durante a reanimação é segura e viável. O grau e o tempo de resfriamento ideais também ainda não foram estabelecidos, mas os estudos apontam para graus leves a moderados de hipotermia (32° C a 34° C) durante 12 a 24 horas. Após esse período, o reaquecimento para 36° C deve ser realizado de forma lenta, em não menos do que 8 horas.

Existem várias técnicas que podem ser usadas para se resfriar o paciente, e também ainda não há um consenso de qual técnica é a melhor. Grosso modo, as técnicas de resfriamento de superfície são mais demoradas, como o uso de pacotes de gelo, cobertores e colchões de arrefecimento, toalhas molhadas com líquidos gelados, etc. Dentre as técnicas de superfície, porém, destaca-se um dispositivo tipo adesivo com controle automático da temperatura, muito eficaz tanto para indução quanto para manutenção da HT e para o reaquecimento do paciente.

Por sua vez, as técnicas invasivas são mais rápidas. Podemos citar a infusão de soluções cristalóides geladas (SF ou Ringer Lactato), na dose de 30ml/Kg (aproximadamente 2000 ml para um adulto) em um período de 30 min. como uma técnica eficaz, barata e de fácil aplicação, para se iniciar a hipotermia, mas não tem papel em sua manutenção. Já os dispositivos endovasculares automáticos, são excelentes para as três fases do processo (indução, manutenção e reaquecimento), mas são caros e exigem uma equipe treinada para sua implantação.

Com o intuito de se avaliar a possível influência da composição corporal na HT, um estudo observacional prospectivo foi conduzido por Jimmink, 2008, em pacientes sobreviventes de uma parada cardíaca. O estudo mostrou que há influência da gordura corporal total, porém clinicamente irrelevante, de modo que não há indicação de se ajustar as práticas de resfriamento atuais de acordo com a composição corporal do paciente.

Os mecanismos fisiológicos de atuação da HT são vários. Tradicionalmente, o efeito terapêutico da hipotermia tem sido atribuído a uma redução da taxa metabólica. De fato, especificamente no cérebro, para cada 1° C de decréscimo na temperatura, a taxa metabólica cerebral cai entre 6 e 7%. Mas, na verdade, seus efeitos no organismo são múltiplos. Na HT leve/moderada, há uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral devido à vasoconstrição cerebral; isso diminui a pressão intracraniana e pode atuar como um anticonvulsivante. Também afeta o pH; cada 1° C de queda de temperatura, aumenta 0,016 pontos no valor do pH. A HT leve diminui a frequência cardíaca e aumenta a resistência vascular sistêmica, o que mantém a pressão arterial média. No aparelho respiratório, diminui a ventilação-minuto. Há um aumento no fluxo sanguíneo renal o que leva a um aumento da diurese, especialmente durante a indução. Há um aumento do influxo celular de potássio o que leva a hipocalcemia, e sua correção pode levar à hipercalemia durante o reaquecimento. Os níveis de fosfato diminuem. A gasometria arterial e venosa tem de ser interpretadas cuidadosamente, pois suas correlações têm de serem feitas lembrando que a solubilidade dos gases sanguíneos aumenta à medida que a temperatura diminui. A motilidade gastrointestinal diminui e por isso o início da alimentação enteral deve ser adiado. Os níveis de insulina também diminuem. Com isso, ocorre hiperglicemia e em alguns pacientes pode ser necessário o uso de insulina exógena. A função plaquetária é prejudicada, e os tempos de protrombina e tromboplastina são prolongados, o que pode levar a sangramentos anormais. Há uma incidência aumentada de neutropenia aumentando-se a suscetibilidade a infecções. Em níveis mais intensos (sobretudo se abaixo de 28° C a 30° C), há o risco de arritmias potencialmente fatais. Portanto, embora a HT seja uma medida segura, como mostram vários estudos, ela não é isenta de riscos. Por isso, o paciente deve ser rigorosamente monitorado durante todo o processo.

Apesar da grande quantidade de evidências que apóiam o uso da HT após a parada cardíaca, é evidente que sua implementação tem sido muito lenta. Exceto por alguns países que vem adotando a HT sistematicamente como parte de um protocolo de pacientes que sofreram PCR, em outros países, poucos centros têm usado a técnica. Devemos lutar para mudar essa realidade, pois o número necessário tratar (NNT) da HT para beneficiar um paciente em termos de sobrevivência e menor incapacidade foi mostrado ser de apenas seis (NNT=6), o que a torna uma das mais poderosas ferramentas hoje disponíveis para o atendimento desses pacientes.

Além de toda a evidência disponível em termos de melho-

ra dos desfechos clínicos finais de paciente tratados com a HT, um estudo de 2009, de Merchant, foi conduzido para se avaliar especificamente o fator econômico, ou seja, o custo benefício de se implementar a HT nos EUA. Concluiu-se que a HT melhora os desfechos finais com um custo-benefício comparável a muitas outras intervenções de cuidados em saúde economicamente aceitáveis nos Estados Unidos. O mesmo provavelmente deve valer para o Brasil, pelo grande número de vidas que podem ser salvas pelo método.

## CONCLUSÃO

Com base no exposto, podemos dizer que a HTL hoje está indicada para adultos comatosos sobreviventes de uma PCR extra-hospitalar cujo ritmo cardíaco inicial de apresentação foi a FV ou a TV sem pulso, pois diminui a mortalidade desses pacientes e diminui os riscos de seqüelas neurológicas entre os sobreviventes. Para os demais ritmos cardíacos (AESP e assistolia) e para os casos intra-hospitalares falta a mesma riqueza de dados, mas provavelmente a mesma também é benéfica nessas situações.

## REFERÊNCIAS

- ALZAGA, Ana G.; CERDAN, Mario; VARON, Joseph. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 70, p. 369-380, 2006.
- BERNARD, Stephen. Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. *Neurol Clin*, 24:61-71, 2006.
- BERNARD, Stephen A. et al. Induction of Therapeutic Hypothermia by Paramedics After Resuscitation From Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest – A Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 122:737-742, 2010.
- BRO-JEPPESEN, John et al. The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation*, 80:171-176, 2009.
- BRUEL, Cédric et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Critical Care*, 12:R31, 2008.
- CASTREJÓN, Sergio. Improved Prognosis After Using Mild Hypothermia to Treat Cardiorespiratory Arrest Due to a Cardiac Cause: Comparison With a Control Group. *Rev Esp Cardiol*, 62(7):733-41, 2009.
- CASTRÉN, M. et al. Scandinavian Clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and post-resuscitation care after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53:280-288, 2009.
- CHEUNG Ka Wai; GREEN, Robert S.; Magee, Kirk D. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *Can J Emerg Med*, 8(5):329-37, 2006.
- COLLINS, Tim J.; SAMWORTH, Peter J. Therapeutic Hypothermia following cardiac arrest: a review of the evidence. *Nursing in Critical Care*, v. 13, n. 3, p. 144-151, 2008.
- DINE, C. Jessica; ABELLA Benjamin S. Therapeutic Hypothermia for Neuroprotection. *Emerg Med Clin N Am*, 27:137-149, 2009.
- FEITOSA-FILHO, Gilson Soares et al. Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória: evidências e aspectos práticos. *Ver Bras Ter Intensiva*, 21(1):65-71, 2009.
- GUNN, A. J.; THORESEN, M. Hypothermic Neuroprotection. *NeuroRx*, v. 3, p. 154-169, 2006.
- HERLITZ, J. et al. Post resuscitation care What are the therapeutic alternatives and what do we know? *Resuscitation*, 69, p. 15-22.
- HOEDEMAEKERS, Cornelia W. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care units patients: a prospective intervention study. *Critical Care*, 11:R91, 2007.
- HOLZER, Michael et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest. *Crit Care Med*, v. 33, n. 2, p. 414-418, 2005.
- HOLZER, Michael; BEHRINGER, Wilhelm. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest and myocardial infarction. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, v. 22, n. 4, p. 711-728, 2008.
- HOWES, Daniel et al. Evidence for the use of hypothermia after cardiac arrest. *Can J Emerg Med*, 8(2):109-115, 2006.
- JIMMINK, Joost J. The influence of body composition on therapeutic hypothermia: a prospective observational study of patients after cardiac arrest. *Critical Care*, 12:R7, 2008.
- KOCHANNEK, Patrick M. The brain, the heart, and therapeutic hypothermia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 76, supl. 2, abr. 2009.
- KOENIG, Matthew A. et al. Management of Brain Injury After Resuscitation From Cardiac Arrest. *Neurol Clin*, 26:487-506, 2008.
- LYON, R. M.; ROBERTSON, C. E.; CLEGG, G. R. Therapeutic Hypothermia in the emergency department following out-of-hospital cardiac arrest. *Emerg Med*, 27:418-423, 2010.
- MERCHANT, Raina M. Cost-Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2:421-428, 2009.
- NOLAN, J.P. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*, 108:118-121, 2003.
- PEREIRA, J. C. R. G. Abordagem do Paciente Reanimado Pós-Parada Cardiorrespiratória. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 20, n. 2, p.190-196, abr./jun. 2008.
- POLDERMAN, K. H. Hypothermia and neurological outcome after cardiac arrest: state of the art. *European Journal of Anaesthesiology*, (Suppl 42): 23-30, 2008.
- RAMANI, Ramachandran. Hypothermia for brain protection and resuscitation. *Cur Opin Anaesthesiol*, 19:487-491, 2006.
- SCHNEIDER, Andreas; BÖTTIGER, Bernd W.; POPP, Erik. Cerebral Resuscitation After Cardiocirculatory Arrest. *Anesth Analg*, 108:971-9, 2009.
- STEVENS, Robert D. et al. Intensive Care for Brain Injury After Cardiac Arrest: Therapeutic Hypothermia and Related Neuroprotective Strategies. *Crit Care Clin*, 22:619-636, 2007.
- TIAINEN, Marjaana. Cognitive and Neurophysiological Outcome of Cardiac Arrest Survivors Treated With Therapeutic Hypothermia. *Stroke*, 38:2303-2308, 2007.
- WOLFF, Briger et al. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *International Journal of Cardiology*, 133:223-228, 2009.
- ZEITZER, Mindy B. Inducing hypothermia to decrease neurological deficit: literature review. *Journal of Advanced Nursing*, 52(2), 189-199, 2005.