



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Silvia de Andrade Toscano Mendes Moreira**

**Estudo da viabilidade de hipotermia  
cerebral profunda rapidamente induzida**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título  
de Mestre em Anestesiologia.

**Orientador Prof. Dr Luiz Antonio Vane**

**Botucatu**

**2022**

**Silvia de Andrade Toscano Mendes Moreira**

**Estudo de viabilidade de hipotermia  
cerebral profunda rapidamente induzida**

**Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio  
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para  
obtenção de título de Mestre em Anestesiologia.**

**Orientador Prof. Dr Luiz Antonio Vane**

**Botucatu**

**2022**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Moreira, Silvia de Andrade Toscano Mendes.

Estudo de viabilidade de hipotermia cerebral profunda rapidamente induzida / Silvia de Andrade Toscano Mendes Moreira. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Luiz Antônio Vane  
Capes: 40102130

1. Experimentação animal. 2. Hipotermia induzida.  
3. Monitorização hemodinâmica. 4. Circulação extracorpórea.

Palavras-chave: Experimentação animal; Hipotermia induzida/métodos; Hipotermia terapêutica; Monitorização; Variáveis hemodinâmicas.

**Silvia de Andrade Toscano Mendes Moreira**

**Estudo da viabilidade de hipotermia cerebral profunda  
rapidamente induzida**

**Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de título de Mestre em Anestesiologia.**

**Presidente e Orientador: Prof. Dr Luiz Antonio Vane**

**Comissão Examinadora**

## ***Dedicatória***

*Dedico essa dissertação a toda minha família e aos amigos que estiveram presentes, me apoiando e me incentivando para que eu conseguisse concluir essa etapa tão importante da minha vida. Em especial, meus pais, meu marido, minha irmã, meu cunhado, meu sobrinho e meu grande amigo Rodrigo.*

## *Agradecimentos*

### *Meu agradecimento especial*

*Ao meu orientador, Dr. Luiz Antonio Vane e também ao meu coorientador Dr. Matheus Vane, sem os quais não teria sido possível realizar este sonho. Obrigada por todo o tempo que vocês dedicaram a me ajudar. Obrigada por toda orientação, ajuda e paciência.*

*Ao Dr. José Mariano, por ter me incentivado a me aprofundar na vida acadêmica e ter se colocado à disposição, participando ativamente durante todo o processo.*

*A todos os professores da pós-graduação de Anestesiologia da FMB, Unesp, por todo aprendizado e incentivo à produção científica e a todos aqueles que trabalham na pós-graduação, em especial à Tatiane e à Joana, que sempre muito solícitas foram essenciais durante toda a minha trajetória.*

*Aos colaboradores que estiveram presentes durante os experimentos no LIM 08, tornando possível a realização deste estudo.*

*À amiga Cláudia, minha companheira de estrada e de pós-graduação, que fez o caminho ser muito mais leve e alegre.*

*Ao meu grande amigo Rodrigo Cataldi, que é meu grande incentivador há muitos anos, sempre presente, e que durante o Mestrado, mesmo em outro fuso horário, me ajudou ativamente em toda a dissertação. Minha admiração e minha gratidão a você.*

*Aos meus pais, Gisele e Rodrigo, minha irmã, Maria, meu cunhado, Fábio e meu sobrinho, Luiz, por todo apoio e por todo incentivo. Obrigada por serem grandes exemplos e por estarem ao meu lado sempre.*

*Ao meu marido Gustavo, por toda paciência, cumplicidade, pela companhia nas viagens a São Paulo e pela ajuda com as muitas tabelas do nosso estudo.*

*Às minhas amigas por todo apoio e carinho de sempre. A Tatiane e ao Yago pela amizade, ajuda e pela disponibilidade.*

Moreira SATM. **Estudo da viabilidade de hipotermia cerebral profunda rapidamente induzida.** 2022. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

## RESUMO

**Introdução:** A hipotermia terapêutica é sabidamente um método neuroprotetor, sendo atualmente indicada em cirurgias com ausência de circulação cerebral, para pacientes que se mantêm irresponsivos após parada cardiorrespiratória e para neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a grave. No entanto, sua utilização mais ampla é limitada pelos efeitos adversos relacionados à hipotermia sistêmica.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo é a análise da viabilidade e eficiência de um método seletivo de indução de hipotermia.

**Métodos:** Sete suínos foram sedados e submetidos a três métodos de indução de hipotermia (resfriamento através de capacete: grupo capacete - GC, através de catéter nasofaríngeo: grupo nasofaríngeo - GN, e a combinação desses dois métodos: grupo misto - GM), de forma subsequente, durante 60 minutos por método. Foi realizado reaquecimento ativo até alcance da temperatura basal entre os períodos de hipotermia. Os animais foram monitorizados avaliando-se as variáveis hemodinâmicas cerebrais, sistêmicas e variáveis ventilatórias, durante todo o experimento.

**Resultados:** O GM aos 60 minutos de experimento apresentou a maior queda na temperatura cerebral quando comparado aos outros grupos (GM: 9,74°C, IQ: 1,38; GC: 6,65°C, IQ: 2,58; GN: 2,05°C, IQ: 1,38,  $p < 0,05$ ). O gradiente cerebral-artéria pulmonar foi maior no GM e no GC, quando comparados ao GN (GM: -6,13°C, IQ: 1,69; GC: -5,26°C, IQ: 2,72; GN: -1,17°C, IQ: 0,24,  $p < 0,05$ ). Não foram notadas alterações significativas de débito cardíaco, pressão arterial e frequência cardíaca entre os grupos.

**Conclusão:** A combinação do resfriamento por cateter nasofaríngeo e capacete se mostrou eficaz, capaz de induzir hipotermia cerebral profunda com hipotermia sistêmica leve, sem alterações hemodinâmicas importantes.

**Palavras-chave:** Experimentação animal; Hipotermia induzida/métodos; Hipotermia terapêutica; Monitorização; Variáveis hemodinâmicas.

Moreira SATM. **Rapidly-induced deep selective cerebral hypothermia: a feasibility study. 2022.** Dissertation (Master's in Anesthesiology) – Medical School, São Paulo State University, Botucatu, 2022.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Therapeutic hypothermia is a known neuroprotective method and is currently indicated in surgeries in the absence of cerebral circulation, for patients who remain unresponsive after cardiorespiratory arrest, and for neonates with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. However, its wider use is limited by adverse effects related to systemic hypothermia.

**Objectives:** The aim of this study is to analyse the feasibility and efficiency of a selective hypothermia induction method.

**Methods:** Seven pigs were sedated and submitted to three methods of induction of hypothermia (cooling through helmet: helmet group - HG, through nasopharyngeal catheter: nasopharyngeal group - NG, and the combination of these two methods: mixed group - MG), subsequently, for 60 minutes per method. Active reheating was performed until baseline temperature was reached between hypothermia periods. The animals were monitored by evaluating the cerebral hemodynamic, systemic hemodynamic and ventilatory variables throughout the experiment.

**Results:** The MG at the 60-minute timepoint showed the greatest decrease in brain temperature when compared to the other groups (MG: 9,74°C, IQ: 1,38; HG: 6,65°C, IQ: 2,58; NG: 2,05°C, IQ: 1,38,  $p < 0,05$ ). The cerebral-pulmonary artery gradient was higher in GM and GC when compared to (MG: -6,13°C, IQ: 1,69; HG: -5,26°C, IQ: 2,72; NG: -1,17°C, IQ: 0,24,  $p < 0,05$ ). No significant changes in cardiac output, blood pressure and heart rate were observed between groups.

**Conclusion:** The combination of nasopharyngeal catheter cooling and helmet was effective and capable of inducing deep cerebral hypothermia with mild systemic hypothermia, without important hemodynamic changes.

**Key-words:** Animal experimentation; Hypothermia, induced/methods; therapeutic hypothermia; monitoring, physiological monitoring; hemodynamic monitoring.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b>	Instrumentos desenvolvidos para aplicação de resfriamento local.....	<b>21</b>
<b>Figura 2</b>	Cascata de eventos relacionados à hipotermia e respectivas vias para apoptose extrínseca e intrínseca.....	<b>23</b>
<b>Figura 3</b>	Sequência Experimental.....	<b>37</b>
<b>Figura 4</b>	Temperatura cerebral nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>41</b>
<b>Figura 5</b>	Temperatura na artéria pulmonar nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>43</b>
<b>Figura 6</b>	Temperatura na artéria femoral nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>44</b>
<b>Figura 7</b>	Temperatura na artéria retal nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>45</b>
<b>Figura 8</b>	Gradiente de temperatura cerebral-artéria pulmonar nos grupos misto, capacete e naso aos 60 minutos.....	<b>46</b>
<b>Figura 9</b>	Gradiente de temperatura cerebral-artéria femoral nos grupos misto, capacete e naso aos 60 minutos.....	<b>47</b>
<b>Figura 10</b>	Gradiente de temperatura cerebral-retal nos grupos misto, capacete e naso aos 60 minutos.....	<b>48</b>
<b>Figura 11</b>	Pressão parcial de oxigênio cerebral nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>50</b>
<b>Figura 12</b>	Pressão intracraniana nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>50</b>
<b>Figura 13</b>	Amplitude da onda da pressão intracraniana nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>52</b>
<b>Figura 14</b>	Pressão arterial média nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>54</b>
<b>Figura 15</b>	Frequência cardíaca nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>55</b>
<b>Figura 16</b>	Pressão da artéria pulmonar média nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>56</b>

<b>Figura 17</b>	Pressão venosa central nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>57</b>
<b>Figura 18</b>	Saturação venosa mista nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>59</b>
<b>Figura 19</b>	CO <sub>2</sub> expirado nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>61</b>

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Temperaturas cerebrais (mediana, 1º quartil e 3º quartil) no GC, GN e GM nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>40</b>
<b>Tabela 2</b>	Pressão parcial de O <sub>2</sub> , PIC e APIC (mediana, 1º quartil e 3º quartil) no GC, GN e GM nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>49</b>
<b>Tabela 3</b>	PAM, FC, PAPm, PVC, DC, FEVD, VDFVD, SVO <sub>2</sub> (mediana, 1º quartil e 3º quartil) no GC, GN e GM nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>53</b>
<b>Tabela 4</b>	CO <sub>2</sub> expirado, FiO <sub>2</sub> , concentração alveolar de Isoflurano, volume corrente, Ppico, PEEP (mediana, 1º quartil e 3º quartil) no GC, GN e GM nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos.....	<b>60</b>

## Lista de Abreviaturas e Siglas

ADH	Hormônio antidiurético
AHA	<i>American Heart Association</i>
ATP	Trifosfato de adenosina (do inglês, <i>adenosine triphosphate</i> )
AVE	Acidente vascular encefálico
AVEi	Acidente vascular encefálico isquêmico
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
CEUA	Comissão de ética no uso de animais
COBEA	Colégio Brasileiro de Animais de Experimentação
DC	Débito cardíaco
EIH	Encefalopatia Hipóxico-isquêmica
ETCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de CO <sub>2</sub> ao fim da expiração (do inglês, <i>end tidal CO<sub>2</sub></i> )
FC	Frequência cardíaca
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
FMB-UNESP	Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FV	Fibrilação ventricular
GC	Grupo capacete
GDNF	<i>Glial-Derived Neurotrophic Factor</i>
GM	Grupo Misto
GN	Grupo Nasofaríngeo
HIC	Hipertensão intracraniana
HT	Hipotermia terapêutica
ILCOR	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
Kg	Quilograma(s)
mcg	Micrograma(s)
MMPs	Metaloproteinases
mg	Miligrama(s)
min	Minuto(s)

PA	Pressão arterial
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de CO <sub>2</sub> no sangue arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
PAP	Pressão de artéria pulmonar média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de CO <sub>2</sub>
PCR	Parada cardiorrespiratória
PEEP	Pressão positiva ao fim da expiração (do inglês, <i>positive end-expiratory pressure</i> )
pH	Potencial hidrogeniônico
PIC	Pressão intracraniana
PoAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
ROS	Espécies reativas de oxigênio (do inglês, <i>reactive oxygen species</i> )
ROSC	Retorno da circulação espontânea (do inglês, <i>return of spontaneous circulation</i> )
RCP	Ressuscitação cardiopulmonar
SATO <sub>2</sub>	Saturação de O <sub>2</sub> do sangue arterial
SvO <sub>2</sub>	Saturação venosa de oxigênio
TCE	Traumatismo cranioencefálico
TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>tissue necrosis factor alpha</i> )
TV	Taquicardia ventricular
VDFVD	Volume diastólico final do ventrículo direito

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	17
<b>2.1 Primários</b> .....	18
<b>2.2 Secundários</b> .....	18
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
<b>3.1 História da hipotermia</b> .....	20
<b>3.2 Mecanismos neuroprotetores da hipotermia</b> .....	22
<b>3.3 Fisiopatologia da hipotermia</b> .....	24
3.3.1 <i>Efeitos circulatórios</i> .....	24
3.3.2 <i>Efeitos cardiovasculares</i> .....	25
3.3.3 <i>Distúrbios de coagulação</i> .....	25
3.3.4 <i>Infecção de ferida operatória</i> .....	26
3.3.5 <i>Efeitos renais</i> .....	27
3.3.6 <i>Distúrbios hidroeletrólíticos</i> .....	27
<b>3.4 Aplicações clínicas da hipotermia terapêutica</b> .....	27
3.4.1 <i>Recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica</i> .....	27
3.4.2 <i>Pós-PCR</i> .....	28
3.4.3 <i>Traumatismo cranioencefálico</i> .....	29
3.4.4 <i>Acidente vascular encefálico isquêmico</i> .....	30
3.4.5 <i>Cirurgias cardíacas com ausência de circulação cerebral</i> .....	30
3.4.6 <i>Outras aplicações da hipotermia terapêutica</i> .....	31
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	32
<b>4.1 Animais</b> .....	33
<b>4.2 Protocolo anestésico</b> .....	33
<b>4.3 Preparo</b> .....	34
<b>4.4 Monitorização</b> .....	35
<b>4.5 Procedimentos experimentais</b> .....	35
<b>4.6 Grupos experimentais</b> .....	35
<b>4.7 Sequência experimental</b> .....	36
<b>4.8 Descarte de animais</b> .....	37
<b>4.9 Análise estatística</b> .....	37
<b>5 RESULTADOS</b> .....	38
<b>5.1 Peso dos animais</b> .....	39
<b>5.2 Temperaturas</b> .....	39

5.2.1 Temperatura cerebral.....	41
5.2.2 Temperatura artéria pulmonar.....	42
5.2.3 Temperatura artéria femoral.....	43
5.2.4 Temperatura retal.....	44
5.2.5 Gradiente de temperatura cerebral-artéria pulmonar.....	45
5.2.6 Gradiente de temperatura cerebral-artéria femoral.....	46
5.2.7 Gradiente de temperatura cerebral-retal.....	47
<b>5.3 Hemodinâmica cerebral.....</b>	<b>49</b>
5.3.1 Pressão parcial de oxigênio cerebral ( $pO_2$ ).....	51
5.3.2 Pressão intracraniana (PIC).....	51
5.3.3 Amplitude da onda de pressão intracraniana (APIC).....	51
<b>5.4 Variáveis hemodinâmicas.....</b>	<b>52</b>
5.4.1 Hemodinâmica sistêmica.....	52
5.4.1.1 Pressão arterial média.....	54
5.4.1.2 Frequência cardíaca.....	55
5.4.1.3 Pressão na artéria pulmonar (PAPm).....	56
5.4.1.4 Pressão venosa central (PVC).....	57
5.4.1.5 Débito cardíaco (DC).....	58
5.4.1.6 Fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD).....	58
5.4.1.7 Volume diastólico final do ventrículo direito (VDFVD).....	58
5.4.1.8 Saturação venosa mista de oxigênio.....	59
<b>5.5 Variáveis ventilatórias.....</b>	<b>59</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>62</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>75</b>

1

## Introdução

A hipotermia tem sido amplamente discutida como método neuroprotetor e bem estabelecida para cirurgias com ausência de circulação cerebral<sup>1</sup>. Além disso, a hipotermia terapêutica atualmente é indicada após parada cardiorrespiratória (PCR) em pacientes que se mantêm irresponsivos após o retorno a circulação espontânea (ROSC)<sup>2</sup> e para neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a severa com idade gestacional maior ou igual a 35 semanas<sup>3</sup>. A utilização da hipotermia também tem sido explorada no contexto de diversas doenças neurológicas, como acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, elevação da pressão intracraniana, hemorragia subaracnóidea, lesão medular, entre outros<sup>4</sup>.

A hipotermia terapêutica reduz a lesão encefálica ao diminuir o consumo metabólico com conservação das reservas de trifosfato adenosina (ATP), impedindo uma cascata de eventos que culminam com acidose intracelular, influxo excessivo de cálcio e liberação de excitoxinas<sup>5-7</sup>. Além disso, a hipotermia atua reduzindo processos inflamatórios, restringindo vias pro-apoptóticas e aumentando fatores neurotróficos com papel importante nos processos de sobrevivência, diferenciação e crescimento celular<sup>5,7</sup>. Estudos relatam períodos de tolerância de até 40 minutos sob hipotermia de 20°C e ausência de circulação sem graves efeitos neurológicos<sup>8</sup>. Outros estudos sugerem que valores entre 10 °C e 18 °C são capazes de limitar a lesão induzível pela falta de oxigenação<sup>9</sup>.

Existem alguns métodos de induzir a hipotermia descritos na literatura, como uso de medicações, resfriamento por superfície e endovascular<sup>10</sup>. Os métodos de superfície podem ser bolsas de gelo, mantas térmicas com convecção de ar frio, colchões de água, entre outros<sup>10</sup>, e os métodos endovasculares consistem no uso de cateteres intravasculares de resfriamento e na infusão de soluções em baixas temperaturas<sup>11</sup>. O uso de métodos que promovam uma hipotermia seletiva é uma forma de garantir os benefícios da hipotermia encefálica sem os efeitos adversos relacionados à hipotermia sistêmica<sup>10</sup>, como coagulopatias, arritmias, fibrilação ventricular, entre outros<sup>12</sup>. O uso de capacetes para resfriamento é uma alternativa, porém o tempo para atingir uma temperatura ótima poderia ser um empecilho para sua utilização<sup>10</sup>.

Para se atingir uma hipotermia com capacidade neuroprotetora no tempo adequado e sem efeitos sistêmicos, faz-se necessário um método de resfriamento localizado que resulte em poucos efeitos colaterais. Além disso, o modelo precisa ser clinicamente viável. Assim, este estudo experimental se propõe a avaliar a viabilidade do resfriamento cerebral seletivo por meio do resfriamento cerebral com capacete, com cateter nasofaríngeo e com a combinação desses dois métodos.

## Objetivos

**2.1 Primários**

Verificar a viabilidade e a eficiência de métodos seletivos de indução de hipotermia.

**2.2 Secundários**

Investigar o efeito da hipotermia seletiva nas variáveis hemodinâmicas, encefálicas e ventilatórias.



### 3.1 História da hipotermia

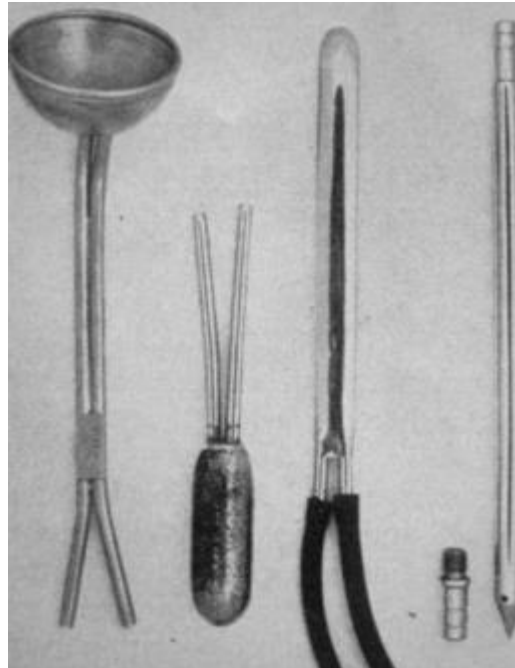
O mais antigo texto médico sobre hipotermia data de 3500 anos antes de Cristo, e nele há inúmeras referências ao uso do resfriamento como terapia<sup>13</sup>. Egípcios, gregos e romanos inicialmente recomendavam a indução de hipotermia para traumas de guerra e para uma variedade de distúrbios cerebrais<sup>14</sup>. O médico grego Hipócrates recomendou neve e gelo para reduzir hemorragia em feridas<sup>4</sup> e observou que bebês expostos a céu aberto sobreviviam por mais tempo no inverno do que no verão<sup>14</sup>. A escola hipocrática de medicina usava resfriamento total do corpo para tratamento de tétano durante o quarto e quinto século antes de Cristo<sup>13</sup>.

Durante toda a história, a hipotermia terapêutica foi usada de forma experimental com diferentes finalidades, como no tratamento de cólicas renais, doenças mentais, analgesia em amputações e em outras cirurgias em campo de guerra, entre outros<sup>13</sup>.

Após a invenção do termômetro de mercúrio por John Hunter, no final dos anos 1700, James Currie, de Liverpool, realizou a primeira experimentação proposital em humanos para determinar os efeitos de vários métodos de resfriamento na temperatura corporal, pulso, respiração e em outros parâmetros<sup>13</sup>.

Em 1938, um neurocirurgião, Temple Fay, utilizou a hipotermia terapêutica para tratar neoplasias e outras injúrias como cerebrites, abscessos cerebrais e osteomielite de crânio<sup>13</sup>. Ele também desenvolveu dispositivos para fazer um resfriamento regionalizado (Figura 1) e um programa de hipotermia cujos resultados foram apresentados no Terceiro Congresso Internacional de Câncer em 1939<sup>13</sup>. Quando seus resultados seriam publicados, seu manuscrito foi confiscado pelos nazistas, que começaram a aplicar técnicas de hipotermia nos campos de concentração de forma brutal, sem anestesia, fazendo com que essa ferramenta terapêutica importante fosse associada a essas atrocidades, havendo um retrocesso de décadas no estudo desse tema<sup>13</sup>.

**Figura 1-** Instrumentos desenvolvidos para aplicação de resfriamento local<sup>13</sup>



Em 1958, foi feito um estudo clínico com 10 recém-nascidos em apneia que não responderam aos métodos de ressuscitação convencionais<sup>13</sup>. Eles foram colocados em uma banheira de água fria e o resfriamento foi interrompido quando a temperatura retal atingia 27 °C ou quando havia retorno da respiração espontânea. As crianças eram secas e o reaquecimento ocorria de forma natural. No acompanhamento, após 10 anos, nenhuma das nove crianças que sobreviveram mostraram atraso neurológico ou paralisia cerebral<sup>13</sup>.

Nas décadas de 50 e 60, muitos centros utilizavam a hipotermia, mas essa terapia acabou sendo abandonada por sua correlação com efeitos adversos graves. Somente no final dos anos 80, quando mesmo a hipotermia leve demonstrou evidente neuroproteção, é que se voltou a estudar a hipotermia terapêutica de forma mais intensa<sup>13</sup>.

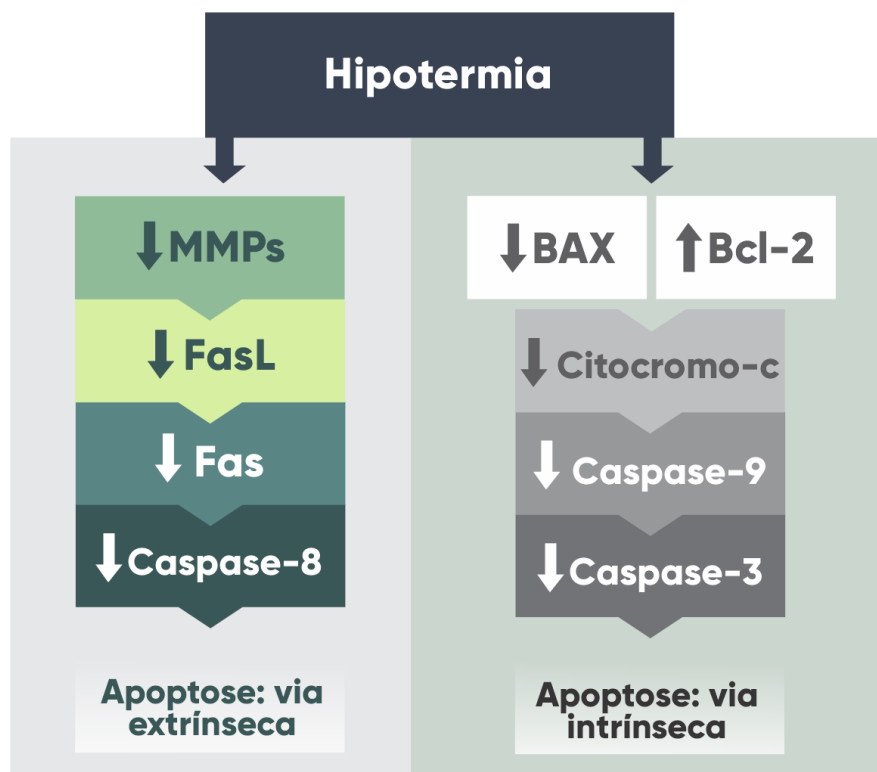
### 3.2 Mecanismos neuroprotetores da hipotermia

A hipotermia terapêutica tem se mostrado efetiva contra inúmeros mecanismos de lesão encefálica por meio da diminuição da taxa metabólica e fluxo sanguíneo cerebral, com conservação das reservas de trifosfato de adenosina (ATP), manutenção do pH tecidual, diminuição da liberação de excitotoxinas e do influxo de cálcio, diminuição da apoptose e de processos inflamatórios, entre outros<sup>5,6</sup>.

A redução da temperatura diminui o consumo de oxigênio e o metabolismo de glicose em, aproximadamente, 5% a cada grau Celsius<sup>5,15</sup>. A manutenção das reservas de ATP sugere que, com a hipotermia, as reações de consumo energético se reduzem mais do que a diminuição da síntese de ATP<sup>16</sup>. A preservação desses estoques de energia impede uma cascata de consequências que levaria ao aumento do lactato (que é dependente do mecanismo anaeróbico) e impede um quadro de acidose<sup>5</sup>. Além disso, níveis adequados de ATP são necessários para manutenção de um gradiente iônico. Dessa forma, a hipotermia também diminui significativamente o influxo excessivo de cálcio secundário à isquemia e a liberação e acúmulo de excitotoxinas como o glutamato<sup>5,7</sup>.

A hipotermia também diminui a lesão encefálica por interromper as vias intrínsecas e extrínsecas de apoptose<sup>6,7</sup> (Figura 2). Sinais de lesão neuronal levariam à diminuição de proteínas anti-apoptóticas (i.e., Bcl2) e aumento de proteínas pró-apoptóticas (i.e., Bax), com liberação do Citocromo C, que ativaria mediadores da família caspase levando à apoptose celular<sup>5</sup>. Na via intrínseca de apoptose, a hipotermia leva à supressão da proteína pro-apoptótica Bax e a um aumento das proteínas anti-apoptóticas Bcl2, reduzindo assim a liberação do Citocromo C e a ativação da caspase<sup>6,7</sup>. A apoptose também é mediada pelo receptor indutor de apoptose e seu ligante, Fas e FasL, respectivamente. Na via extrínseca, a hipotermia leva a uma inibição da expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs), afetando a produção de FasL e, eventualmente, levando à redução de Fas e também da caspase<sup>8,17,18</sup>.

**Figura 2** – Cascata de eventos relacionados à hipotermia e respectivas vias de apoptose extrínseca e intrínseca. Adaptado de Sun *et al.*<sup>6</sup>



Enquanto a hipotermia atua diminuindo a maioria das vias associadas à morte celular, ela também pode aumentar vias de crescimento e sobrevivência celular<sup>7</sup>. Vários fatores neurotróficos cerebrais são estudados no que diz respeito aos seus potenciais terapêuticos em lesões neurológicas agudas. Esses fatores têm papel importante nos processos de funcionamento sináptico, na neuroplasticidade e na manutenção da sobrevivência, morfologia e diferenciação celular<sup>5,7</sup>. Em estudos em que a hipotermia apresentou efeito neuroprotetor após isquemia, alguns fatores como o BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)<sup>19,20</sup> e o GDNF (*Glial-Derived Neurotrophic Factor*), em regiões encefálicas específicas, e a neurotrofina<sup>21</sup>, estavam aumentados. A hipotermia também pode aumentar outros fatores neuroprotetores relacionados à sobrevivência celular como o Akt, uma proteína quinase que atua no metabolismo da glicose e na proliferação celular, que inativa proteínas pró-apoptóticas, além de atuar na transcrição e migração celular<sup>5,7</sup>.

A hipotermia também irá atuar na redução do dano celular secundário a um processo inflamatório exacerbado. A falta de perfusão cerebral leva à depleção dos estoques de energia e morte neuronal por necrose, o que pode desencadear respostas imunológicas levando a um quadro de inflamação celular<sup>22</sup>. Essa resposta inflamatória é robusta e caracterizada entre outras coisas pela liberação periférica de leucócitos, ativação endógena da microglia, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumento de citocinas e quimiocinas<sup>22</sup>. Estas levarão ao aumento da adesão molecular, infiltração leucocitária do parênquima encefálico e liberação de uma série de substâncias citotóxicas<sup>22</sup>, substâncias essas que levarão a dano celular e disfunção da barreira hematoencefálica<sup>22</sup>. A hipotermia sabidamente atua nessa resposta imune, diminuindo o número de neutrófilos e a ativação da microglia, reduzindo vários mediadores inflamatórios, adesão molecular, citocinas pró-inflamatórias, entre outros<sup>5</sup>.

A hipotermia também protege o cérebro contra lesões secundárias ao edema e à hemorragia ao preservar estruturas proteicas e celulares que constituem a barreira hematoencefálica e ao inibir a ativação de proteases, além da abertura de canais de água<sup>7</sup>.

A longo prazo a hipotermia terapêutica também parece desenvolver um papel de proteção das células tronco, promoção de sua proliferação e diferenciação, além de possivelmente atuar na recuperação dos circuitos neuronais<sup>5</sup>.

### **3.3 Fisiopatologia da hipotermia**

Apesar de a hipotermia ter comprovadamente um efeito neuroprotetor, ela também está associada a efeitos colaterais indesejáveis em diferentes sistemas, como o circulatório, o cardíaco, entre outros<sup>12,23</sup>.

#### **3.3.1 Efeitos circulatórios**

Os efeitos circulatórios relacionados à hipotermia incluem o aumento da resistência periférica e a pós-carga. Com o resfriamento, o líquido deixa o espaço intravascular levando ao aumento do hematócrito e da viscosidade<sup>15</sup>. A

hemoconcentração e a diminuição do fluxo na microcirculação contribui para o aumento da viscosidade de 4% a 6% a cada 1°C<sup>24</sup>. A supressão do hormônio antidiurético (ADH) induzida pelo frio leva a uma diminuição ainda maior do volume intravascular<sup>15</sup>.

### **3.3.2 Efeitos cardiovasculares**

Em relação aos efeitos cardiovasculares, a hipotermia moderada pode levar à bradicardia sinusal com aumento do intervalo QT, diminuição da frequência cardíaca<sup>25</sup>, além da diminuição da fração de ejeção e do débito cardíaco<sup>15,25,26</sup>. Pode haver ainda diminuição da contratilidade miocárdica<sup>15,25</sup> e alteração do relaxamento diastólico<sup>15</sup>. A hipotermia e o reaquecimento podem levar a um aumento plasmático de catecolaminas, o que pode levar à hipertensão arterial, isquemia miocárdica e arritmias<sup>15</sup>. Em temperaturas sistêmicas menores que 30°C, as chances de fibrilação ventricular se tornaram mais evidentes<sup>15,25</sup>. Em comparação com o miocárdio normotérmico, a fibrilação miocárdica na hipotermia é caracterizada pelo aumento da amplitude da contração, pela diminuição da velocidade de contração e pela diminuição da frequência média na fibrilação<sup>27</sup>. Essas características da fibrilação em um coração hipotérmico podem diminuir a eficácia da terapia de desfibrilação<sup>27</sup>. Hipocalemia também foi associada à hipotermia<sup>15,25,28</sup>, sendo ela fator de risco estabelecido para desenvolvimento de arritmias. Hiperglicemia também foi identificada em decorrência da hipotermia e pode ser secundária a uma resposta simpática à hipoperfusão, podendo levar à lesão cerebral<sup>25</sup>. Esse fato associado à menor oferta de oxigênio pode aumentar a vasoconstrição periférica, podendo levar a um quadro de acidemia láctica e hipovolemia<sup>25</sup>. A hipotermia também pode estar associada a risco maior de infarto miocárdico secundário à vasoconstrição coronariana<sup>12</sup>.

### **3.3.3 Distúrbios de coagulação**

Os distúrbios de coagulação relacionados à hipotermia incluem sequestro reversível e disfunção plaquetária, aumento da atividade fibrinolítica, além da diminuição da atividade enzimática necessária à formação de coágulos<sup>23,29</sup>. Há relatos de cirurgiões que mencionaram um aumento de sangramento, enquanto outros

mencionaram aumento da viscosidade sanguínea e, até hoje, esses mecanismos não são totalmente esclarecidos<sup>23</sup>. Outro fator conhecido é que a temperatura pode afetar o tempo de sangramento<sup>30</sup>, tempo de trombina e tempo de protrombina<sup>15,30</sup>, além de tempo de tromboplastina parcial<sup>15</sup>. Porém, esses testes podem vir normais quando realizados em 37 °C e não na temperatura em que o paciente se encontra<sup>23</sup>, o que pode afetar a avaliação e o entendimento dos mecanismos envolvidos na coagulopatia relacionada à hipotermia.

### **3.3.4 Infecção de ferida operatória**

A hipotermia aumenta os riscos de infecção da ferida operatória<sup>23</sup>. Esse fato pode estar correlacionado à vasoconstrição como mecanismo termorregulatório, secundária à diminuição da temperatura<sup>23,31</sup>. A vasoconstrição diminui a tensão superficial de oxigênio subcutânea<sup>31</sup>, com subsequente hipóxia tecidual, sabidamente associada à infecção de feridas<sup>23</sup>. Outra via que justifica o aumento do risco de infecção está relacionada ao fato de que a hipotermia prejudica a função imunológica e diminui a morte microbiana<sup>23,31</sup>. A quimiotaxia, a mobilidade de leucócitos, a produção de anticorpos e a fagocitose estão discretamente prejudicadas durante um quadro de hipotermia leve<sup>12,15,31</sup>, e pancitopenia reversível foi associada à hipotermia moderada<sup>32</sup>. Por diminuir a disponibilidade de oxigênio tecidual, a hipotermia leve prejudica a morte oxidativa por neutrófilos<sup>31</sup>. Essas alterações imunológicas podem elevar o risco de infecções em pacientes hipotérmicos<sup>33</sup>. A resistência insulínica e a hiperglicemia associada à hipotermia<sup>26</sup> também podem aumentar o risco de infecções<sup>12,27</sup>. A incidência de infecção é maior em pacientes hipotérmicos do que em pacientes normotérmicos (19% *versus* 6%, respectivamente)<sup>27</sup>. Além disso, a hipóxia tecidual induzida pela vasoconstrição pode diminuir a capacidade de cicatrização de feridas pela diminuição do depósito de colágeno<sup>31</sup>.

### **3.3.5 Efeitos renais**

A diminuição na liberação do hormônio antidiurético (ADH) junto com algumas disfunções tubulares associadas a temperaturas mais baixas aumenta a diurese, levando a um quadro conhecido como *cold diuresis*<sup>12</sup>. Dessa forma, a hipotermia pode estar associada a um quadro de hipovolemia, ao aumento da excreção renal de eletrólitos, à hemoconcentração e ao aumento da viscosidade sanguínea<sup>12</sup>.

### **3.3.6 Distúrbios hidroeletrólíticos**

Os distúrbios hidroeletrólíticos estão associados a aumento da excreção renal, como dito anteriormente, e, também, como resultado do shift intracelular<sup>12</sup>. As anormalidades nos eletrólitos são importantes. A hipomagnesemia, por exemplo, está associada a desfechos neurológicos negativos, bem como a arritmias atriais e ventriculares, broncoespasmo, crises convulsivas e resistência insulínica, além de levar a outros distúrbios hidroeletrólíticos como hipocalcemia, hiponatemia e hipofosfatemia<sup>12</sup>. Hipocalcemia e hipofosfatemia também predisõem a arritmias, fraqueza muscular e desordens neuromusculares<sup>12</sup>. Hipofosfatemia também pode levar à fraqueza do diafragma e da musculatura respiratória, aumentando o risco de infecções respiratórias<sup>12</sup>.

## **3.4 Aplicações clínicas da hipotermia terapêutica**

### **3.4.1 Recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica**

A encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) é uma importante causa de deficiência neurológica em recém-nascidos. A incidência da EHI varia de 1 a 8 a cada 1000 recém-nascidos vivos em países desenvolvidos, podendo chegar a 26 a cada 1000 recém-nascidos vivos em países não desenvolvidos<sup>34</sup>. A EHI se inicia antes do parto em apenas 10% dos casos. Estudos usando imagens de ressonância magnética confirmam que a grande maioria dos recém-nascidos com EHI aguda não tinha atrofia encefálica, o que sugere que a maior parte da lesão cerebral ocorre próxima ao nascimento<sup>35</sup>.

A hipotermia terapêutica é considerada como o tratamento padrão para neonatos com EHI<sup>36</sup>, demonstrando-se segura e eficaz<sup>34</sup>. Em neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a severa e idade gestacional maior ou igual a 35 semanas, a hipotermia mostrou-se capaz tanto de diminuir o risco de morte como de aumentar o percentual de crianças sobreviventes sem sequelas neurológicas com 18 a 24 meses de vida<sup>3,37</sup>.

A observação que levou ao uso da hipotermia terapêutica na prática clínica é o fato de que a morte das células encefálicas não se limita, necessariamente, ao período de hipoxemia e isquemia<sup>35</sup>. A hipoxemia e a isquemia são responsáveis por uma cascata de eventos bioquímicos que vão levar à morte celular horas e até dias após o insulto<sup>35</sup>. Existe uma fase latente caracterizada pela supressão da atividade neuronal e hipoperfusão que precede o início de uma falência energética após a hipoxemia e isquemia, momento em que, em estudos animais, demonstra-se dano neuronal histológico<sup>35</sup>. A recomendação atual é que a hipotermia terapêutica deve ser iniciada em até 06 horas de vida e com controle rigoroso de temperatura, de 33 °C a 34 °C, durante 72 horas<sup>3,36,37</sup>, mas o início precoce da hipotermia, antes de 3 horas de vida, mostrou-se mais eficiente em prevenir déficits motores avaliados com 18 a 20 meses de vida<sup>38</sup>, o que demonstra a necessidade de iniciar a hipotermia o mais precocemente possível. Outro ponto importante diz respeito ao reaquecimento do paciente, que deverá ser feito de forma gradual durante, no mínimo, 4 horas<sup>36</sup>.

#### **3.4.2 Pós-PCR**

Como definido pela *American Heart Association* (AHA), parada cardíaca é a cessão repentina da atividade cardíaca em pessoa que pode ter sido, ou não, diagnosticada com uma doença cardíaca prévia. Ainda segundo a AHA, mais de 356.000 paradas cardíacas ocorrem fora dos hospitais nos Estados Unidos a cada ano, podendo levar à morte, especialmente se as medidas apropriadas não forem tomadas.

As paradas cardíacas geralmente são secundárias a doenças cardíacas estruturais, sendo que 70% delas são secundárias à doença isquêmica coronariana.

Outras etiologias cardíacas, como hipertrofia ventricular, tamponamento cardíaco, síndrome de Brugada, síndrome de Wolf-Parkinson-White, ou não cardíacas, como hemorragia intracraniana, embolismo pulmonar, pneumotórax, sepse, overdose, trauma, entre outros, também podem estar associadas<sup>39</sup>.

Entre os pacientes nos quais foram feitos procedimentos de ressuscitação, 14% a 40% tiveram retorno à circulação espontânea e foram admitidos em hospital, sendo que, destes, apenas uma minoria recebeu alta em boas condições neurológicas<sup>40</sup> (9% dos pacientes com PCR fora do ambiente hospitalar e 22% dos pacientes com PCR intra-hospitalar<sup>41</sup>). Com o objetivo de melhorar as taxas de sobrevivência e reduzir as sequelas neurológicas secundária à hipoperfusão cerebral, após a ressuscitação vários cuidados vêm sendo indicados. O controle da temperatura corpórea é um deles. Em pacientes que tiveram uma ressuscitação bem-sucedida, a hipotermia terapêutica mostrou-se capaz de limitar o grau de injúria hipoxêmica, podendo melhorar os desfechos negativos<sup>41</sup>. Atualmente a recomendação da AHA é que seja feito o controle da temperatura sistêmica em pacientes com parada cardíaca fora do ambiente hospitalar, com ou sem ritmo chocável, que se mantiverem irresponsivos após o retorno à circulação espontânea (ROSC). Isso vale também para os pacientes com parada cardíaca intra-hospitalar com ritmo inicial chocável<sup>2</sup>. Quando indicada, a temperatura alvo deverá ficar entre 32 °C a 36 °C por pelo menos 24 horas<sup>22</sup>.

### **3.4.3 Traumatismo cranioencefálico**

No mundo, mais de 50 milhões de pessoas têm um traumatismo cranioencefálico (TCE) a cada ano, e é estimado que metade da população mundial terá um ou mais episódios de TCE durante a vida<sup>42</sup>. O TCE é a principal causa de morte de adultos jovens e uma grande causa de morte e invalidez em todas as idades e todos os países, com um custo para economia global de aproximadamente U\$400 bilhões anualmente<sup>42</sup>.

Além da necessidade de aumento das medidas preventivas, mostram-se necessários estudos sobre o cuidado com esses pacientes, visando minimizar o número de mortes e

deficiências secundárias ao trauma. Atualmente, há poucas intervenções terapêuticas que podem proteger o cérebro e melhorar os resultados funcionais em pacientes<sup>43</sup>.

Apesar da literatura atual (incluindo revisões sistemáticas e meta-análises) não indicar o uso rotineiro de hipotermia terapêutica para o tratamento de TCEs graves, a utilização da hipotermia em populações específicas pode trazer benefícios<sup>43</sup>. Uma hipotermia terapêutica com temperaturas variando entre 32-34 °C pode ser classificada como terapia de terceira linha para pacientes com aumento refratário da pressão intracraniana<sup>42</sup>.

#### **3.4.4 *Acidente vascular encefálico isquêmico***

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das principais causas de morte e invalidez no mundo industrializado, sendo a grande maioria AVE isquêmico (AVEi)<sup>44</sup>. O aumento da temperatura corporal é comum em pacientes com AVE e esse fato está associado a desfechos negativos<sup>45</sup>. A hipotermia terapêutica, por outro lado, atua em quase todos os eventos metabólicos, moleculares e celulares envolvidos na morte celular, promovendo preservação e reparo tecidual<sup>44</sup>. Apesar de em estudos animais com isquemia encefálica a redução da temperatura ter demonstrado a diminuição da área infartada<sup>45</sup>, estudos clínicos, no entanto, não demonstraram uma redução de morbimortalidade estatisticamente relevante<sup>45</sup>. Por isso, mais estudos são necessários para determinar se e como a hipotermia terapêutica deverá ser utilizada de maneira efetiva<sup>44</sup>.

#### **3.4.5 *Cirurgias cardíacas com ausência de circulação cerebral***

Cirurgias cardiovasculares com ausência de circulação cerebral estão associadas a disfunções neurológicas, sendo necessário o uso de estratégias neuroprotetoras<sup>8</sup>. Nas cirurgias de arco aórtico, para limitar o dano neurológico foram estabelecidas estratégias combinando a hipotermia com formas adicionais de proteção, como a perfusão cerebral anterógrada ou retrógrada<sup>46</sup>.

A utilização da hipotermia visa suprimir o metabolismo cerebral e, se utilizada como ferramenta neuroprotetora isolada, exigiria uma hipotermia profunda com

temperaturas de 15 °C a 20 °C<sup>8</sup>. Como a hipotermia profunda pode estar associada a um aumento no risco de sangramento, muitos centros estão utilizando hipotermia moderada, associada a terapias de perfusão cerebral seletivas<sup>8</sup>.

#### ***3.4.6 Outras aplicações da hipotermia terapêutica***

O efeito neuroprotetor da hipotermia terapêutica foi identificado em vários estudos, constando, conseqüentemente, como tratamento padrão em situações específicas, como na encefalopatia neonatal hipóxico-isquêmica moderada a grave e, também, após parada cardíaca<sup>2,36</sup>. Existem, no entanto, outras indicações terapêuticas que não são consenso, necessitando de mais estudos na área, como neurocirurgias<sup>47</sup> e algumas cirurgias cardíacas<sup>48</sup>, por não demonstrarem diferença significativa nos desfechos negativos.



## **Materiais e Métodos**

#### 4.1 Animais

Após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa Animal da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEUA-FMUSP, aprovação de número 1553/2020, em 1 de setembro de 2020, pelo Dr. Eduardo Pompeu – ANEXO 1), o presente estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Anestesiologia (LIM 08).

Foram avaliados sete suínos adultos do sexo masculino, pesando entre 20 a 30 kg, das raças Large White e Landrace, adquiridos de criadouros selecionados. Os animais foram submetidos a jejum alimentar por oito horas e com livre acesso à água. Todos os animais foram tratados respeitando-se as normas éticas para experimentos em animais propostas pelo Colégio Brasileiro de Animais de Experimentação (COBEA).

#### 4.2 Protocolo anestésico

Os animais foram sedados com midazolam (0,25 mg/kg) e cetamina (0,5 mg/kg) por via intramuscular e, após acesso venoso em uma das orelhas com cateter 20G (Abbocath Tplus –Abott, São Paulo, Brasil), foi realizada a indução anestésica intravenosa com propofol (5 mg/kg). A hipnose foi mantida com isoflurano titulado por meio de analisador de gases para a manutenção de uma concentração alveolar mínima. O relaxamento neuromuscular foi induzido com infusão contínua de pancurônio (5 µg/kg/min) e a hidratação venosa mantida com solução de ringer lactato (5 ml/kg/h).

Após intubação orotraqueal, os animais foram submetidos à ventilação em circuito semifechado no aparelho de anestesia Primus® (Dräger Medical, Lubeck, Alemanha), em ventilação controlada mecânica, utilizando-se fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 50%, volume corrente de 08 ml/kg, pausa inspiratória de 10% do tempo inspiratório. O modo ventilatório utilizado foi volume controlado com PEEP (pressão positiva no final da expiração) de 05 cmH<sub>2</sub>O, objetivando-se manter capnometria entre 35 e 45 mmHg.

### 4.3 Preparo

Após intubação orotraqueal, foi realizada anestesia local com 05 ml de lidocaína a 1% sem vasoconstritor nos pontos de cateterização. Um cateter PICCO (PULSION Medical System - PiCCO Technology, USA) foi introduzido por dissecação da artéria femoral para coletas de amostras de sangue para a gasometria e aferição da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM).

A veia jugular interna direita foi dissecada para a introdução do cateter de Swan-Ganz 7F (Swan Ganz Thermodilution Catheter Model 131HF7 – Baxter Healthcare Corporation, EUA).

Após posicionamento adequado do cateter, confirmado pelo aspecto morfológico da curva de pressão obtida, foi realizada a monitorização contínua da pressão de artéria pulmonar (PAP média, sistólica e diastólica), da saturação venosa de oxigênio (SvO<sub>2</sub>), do débito cardíaco (DC) e do volume diastólico final do ventrículo direito (VDFVD) com o uso do Monitor Edwards Vigilance II (Edwards Lifesciences, EUA). Foi realizada e anotada igualmente a pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) nos tempos determinados abaixo, junto com os demais parâmetros. Esse cateter também possibilitou a aferição da temperatura durante todo o experimento.

Com o animal em posição prona, uma incisão em formato de “L” foi realizada a 1 cm paramediana da sutura sagital. Tecido subcutâneo e periósteo foram gentilmente dissecados e uma trepanação de 8-9 mm foi realizada na porção frontal, a 1 cm da sutura sagital, em um ângulo de 90 graus. Uma pequena incisão foi feita na dura mater, evitando contato com o seio sagital (complicação maior do procedimento) ou tecido neural. Após a abertura da dura mater, um cateter multiparamétrico (microsensor-type microchip, Neurovent-PTO 2L®; Raumedic) foi gentilmente introduzido 1,5-2,5 cm, com sentido do lobo frontal.

#### 4.4 Monitorização

Os animais foram submetidos à monitorização multiparamétrica contínua com eletrocardiografia, pressão arterial sistêmica, oximetria de pulso posicionado na cauda, e analisador de gases acoplado ao aparelho de anestesia, que forneceu de forma contínua a concentração inspirada e expirada dos gases oferecidos, além da capnografia.

Para a monitorização da temperatura, um termômetro foi introduzido 10 cm no reto. Para as demais temperaturas, foi utilizado o termômetro acoplado ao cateter de Swan-Ganz e ao sistema PiCCO.

A temperatura cerebral, pressão parcial de oxigênio cerebral, pressão intracraniana e amplitude da pulsatilidade da pressão intracraniana foram obtidas via cateter multiparamétrico cerebral.

#### 4.5 Procedimentos experimentais

Após o período de indução e monitorização, foi estabelecido um intervalo de 60 minutos para a estabilização do animal e, então, realizada a coleta de uma gasometria arterial inicial, excluindo-se do estudo os animais com  $PaO_2/FiO_2 < 400$ , por risco de presença de doença respiratória pulmonar no animal. Nesse caso, os animais excluídos da pesquisa foram sacrificados em plano profundo anestésico.

#### 4.6 Grupos experimentais

Imediatamente após o preparo, iniciou-se o protocolo de sedação do animal. Os animais foram randomizados quanto à ordem dos grupos experimentais, sendo que cada animal passou pelos três grupos experimentais.

- **Grupo Capacete (GC):** Animais nos quais foi colocada uma touca para refrigeração (Victrix, Floe Corporation) cobrindo todo o crânio e porção superior do pescoço, a qual foi conectada a um sistema de bomba de água e refrigeração, permitindo um fluxo de água a 0 °C. Para aumentar a superfície de contato, gel foi aplicado na região.

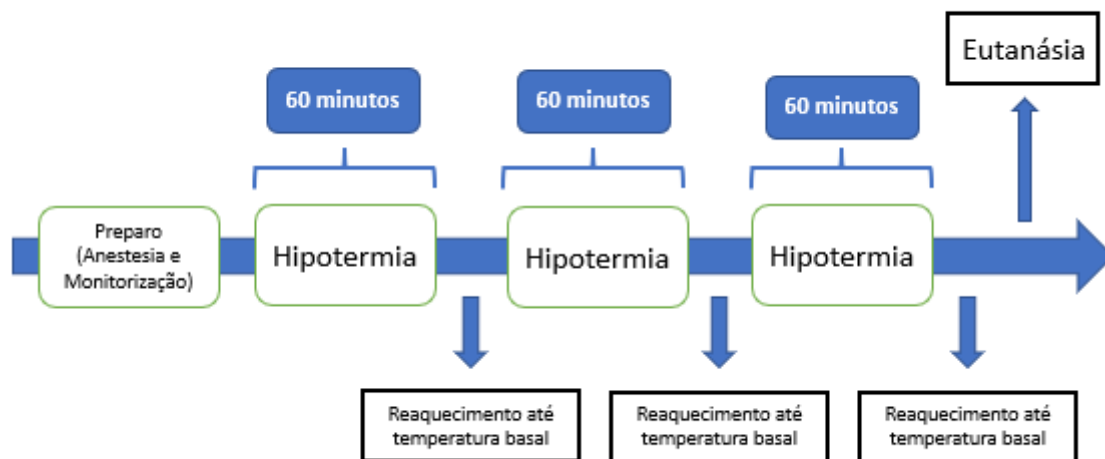
- **Grupo Nasofaríngeo (GN):** Animais nos quais uma cânula nasofaríngea com um balão (Dr. Freeze, Floe Corporation) foi conectada a um sistema de bomba de água e refrigeração após o posicionamento na região de naso-hipofaringe. Nesse sistema, um fluxo de água contínuo a 0 °C foi administrado.
- **Grupo Misto (GM):** Grupo composto pela combinação dos dois métodos de resfriamento.

#### 4.7 Sequência experimental

Após a indução anestésica, alocação, monitorização, estabilização do animal e coleta das amostras sanguíneas, conforme descrito acima, foi iniciado o primeiro grupo experimental. Todos os parâmetros hemodinâmicos e térmicos do estudo foram analisados:

- de um em um minuto nos primeiros 5 minutos, de resfriamento;
- de cinco em cinco minutos, de 5 a 30 minutos do resfriamento; e
- de dez em dez minutos, de 30 a 60 minutos do resfriamento.

Entre cada grupo experimental esperou-se o retorno à temperatura inicial do estudo, com aquecimento por manta de ar forçado (Figura 3).

**Figura 3** - Sequência experimental

#### 4.8 Descarte de animais

O descarte das carcaças foi feito de acordo com as recomendações do Grupo de Gerenciamento de Resíduos da FMUSP, devidamente acondicionados e identificados para posterior encaminhamento ao setor de coleta de resíduos infectantes da instituição.

#### 4.9 Análise estatística

As variáveis contínuas de mensuração repetidas e de distribuição não normal foram analisadas usando Equações de Estimativa Generalizadas (GEE) comparando os grupos, o tempo e a interação<sup>49</sup>. O método de “False Discovery Rate (FDR)” foi utilizado para a correção de p por comparações múltiplas<sup>50</sup>. As variáveis não repetidas e de distribuição não normal foram analisadas com o teste de Kruskal-Wallis, com correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Significância estatística foi definida como  $p < 0.05$ . Todas as análises foram conduzidas utilizando o aplicativo R versão 3.5.3 e com complemento Geepack<sup>49,51,52</sup>.

5

**Resultados**

O estudo incluiu 10 animais, sendo dois animais utilizados para padronização de metodologia e um animal foi excluído por lesão de seio sagital. A amostra selecionada para a análise do estudo foi de 7 animais.

### **5.1 Peso dos animais**

O peso dos animais variou entre 21,3 kg e 27,8 kg, sendo o peso médio  $25,3 \pm 2,07$  kg desvio padrão.

### **5.2 Temperaturas**

Os valores de temperatura de artéria pulmonar, temperatura de artéria femoral e temperatura retal não tiveram diferença estatística, como mostra a tabela 1.

**Tabela 1** - Temperaturas cerebrais (mediana, 1º quartil e 3º quartil) no GC, GN e GM nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos

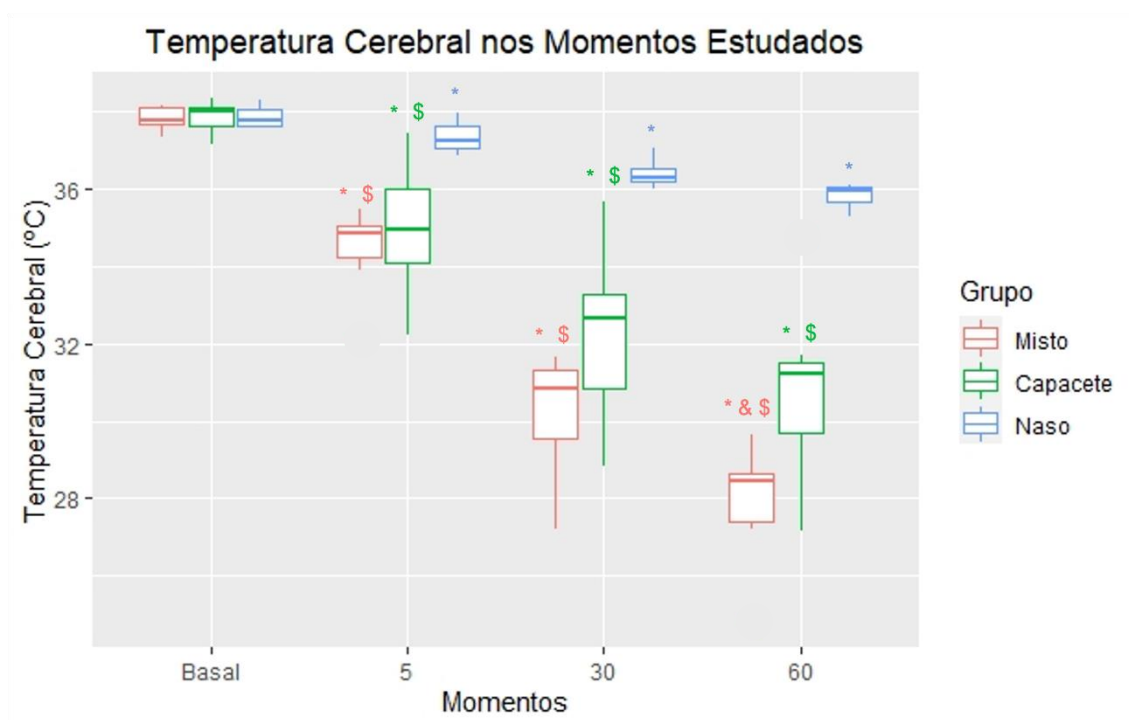
Variável/Grupos	Momentos			
	Basal (N = 7)	5 min (N = 7)	30 min (N = 7)	60 min (N = 7)
<b>Temperatura Cerebral (°C)</b>				
<i>Capacete</i>	37,99 (37,62; 38,09)	34,97 (34,08; 36,00) *\$	32,68 (30,84; 33,26) *\$	31,21 (29,69; 31,52) *\$
<i>Naso</i>	37,76 (37,61; 38,05)	37,22 (37,08; 37,62) *	36,28 (36,20; 36,55) *	35,95 (35,66; 36,03) *
<i>Misto</i>	37,79 (37,70; 38,10)	34,86 (34,23; 35,04) *\$	30,86 (29,57; 31,34) *\$	28,43 (27,40; 28,66) *\$&
<b>Temperatura Artéria Pulmonar (°C)</b>				
<i>Capacete</i>	38,00 (37,90; 38,25)	37,70 (37,45; 38,10) *	36,70 (36,50; 37,45) *	35,60 (35,55; 36,80) *\$
<i>Naso</i>	38,30 (37,95; 38,40)	38,20 (37,70; 38,25) *	37,50 (37,20; 37,60) *	37,00 (36,65; 37,15) *
<i>Misto</i>	38,20 (38,05; 38,35)	37,70 (37,50; 37,95) *	36,10 (35,80; 36,65) *\$	34,90 (34,35; 35,25) *\$&
<b>Temperatura Artéria Femoral (°C)</b>				
<i>Capacete</i>	38,10 (38,05; 38,25)	37,90 (37,60; 38,20) *	36,80 (36,65; 37,55) *	35,80 (35,70; 36,90) *\$
<i>Naso</i>	38,40 (38,00; 38,50)	38,20 (37,85; 38,35) *	37,60 (37,30; 37,65) *	37,10 (36,75; 37,30) *
<i>Misto</i>	38,30 (38,15; 38,35)	37,90 (37,60; 38,05) *	36,30 (36,15; 36,70) *\$	35,00 (34,50; 35,35) *\$&
<b>Temperatura Retal (°C)</b>				
<i>Capacete</i>	37,70 (37,70; 37,95)	37,90 (37,75; 38,10) *	37,00 (36,90; 37,85) *	36,10 (35,90; 37,25) *
<i>Naso</i>	38,10 (37,85; 38,20)	38,10 (37,90; 38,30) *	37,70 (37,55; 37,95) *	37,40 (36,85; 37,50) *
<i>Misto</i>	38,20 (37,95; 38,40)	38,10 (37,95; 38,30)	36,80 (36,75; 37,10) *\$	35,60 (35,10; 35,75) *\$
<b>Gradiente Cerebral - Artéria Pulmonar (°C)</b>				
<i>Capacete</i>	-0,41 (-0,46; -0,05)	-2,79 (-3,50; -1,95) *\$	-4,42 (-6,27; -3,34) *\$	-5,26 (-6,81; -4,09) *\$
<i>Naso</i>	-0,22 (-0,56; -0,03)	-0,65 (-1,02; -0,41) *	-1,14 (-1,24; -0,91) *	-1,17 (-1,22; -0,98) *
<i>Misto</i>	-0,35 (-0,53; -0,28)	-3,14 (-3,17; -2,81) *\$	-5,43 (-6,94; -5,00) *\$	-6,13 (-7,55; -5,86) *\$
<b>Gradiente Cerebral - Femoral (°C)</b>				
<i>Capacete</i>	-0,41 (-0,59; -0,20)	-2,79 (-3,65; -2,10) *\$	-4,52 (-6,42; -3,49) *\$	-5,36 (-6,91; -4,29) *\$
<i>Naso</i>	-0,42 (-0,71; -0,23)	-0,85 (-1,11; -0,55) *	-1,24 (-1,39; -1,11) *	-1,29 (-1,35; -1,19) *
<i>Misto</i>	-0,54 (-0,63; -0,29)	-3,24 (-3,33; -2,96) *\$	-5,44 (-6,99; -5,14) *\$	-6,23 (-7,65; -6,00) *\$
<b>Gradiente Cerebral - Retal (°C)</b>				
<i>Capacete</i>	-0,21 (-0,42; 0,25)	-3,29 (-3,79; -1,82) *\$	-4,82 (-6,62; -3,64) *\$	-5,56 (-7,21; -4,44) *\$
<i>Naso</i>	-0,12 (-0,41; 0,02)	-0,55 (-1,06; -0,51) *	-1,44 (-1,60; -1,20) *	-1,39 (-1,50; -1,27) *
<i>Misto</i>	-0,44 (-0,48; -0,30)	-3,59 (-3,81; -3,25) *\$	-6,35 (-7,38; -5,56) *\$	-7,07 (-8,55; -6,44) *\$
<b>Varição de Temperatura Cerebral (°C)</b>				
<i>Capacete</i>	0,00 (0,00; 0,00)	3,02 (1,90; 3,81) *\$	5,31 (4,37; 7,33) *\$	6,65 (6,16; 8,47) *\$
<i>Naso</i>	0,00 (0,00; 0,00)	0,54 (0,35; 0,68) *	1,41 (1,39; 1,53) *	2,05 (1,90; 2,23) *
<i>Misto</i>	0,00 (0,00; 0,00)	3,23 (2,82; 3,75) *\$	7,00 (6,72; 8,32) *\$	9,74 (9,11; 10,49) *\$&

\* p<0,05 vs. basal, & p<0,05 vs. capacete, \$ p<0,05 vs. naso.

### 5.2.1 Temperatura cerebral

A temperatura mediana basal foi de 37,99°C (IQ: 0,47) para o grupo capacete (GC), 37,76°C (IQ: 0,44) para o grupo naso (GN) e 37,79°C (IQ: 0,40) para o grupo misto (GM). As temperaturas basais cerebrais não apresentaram diferença estatística entre os grupos. Houve redução estatisticamente significativa da temperatura cerebral quando comparada à temperatura basal, em todos os momentos e grupos analisados. O GM apresentou a maior redução da temperatura cerebral quando comparado aos outros grupos, apresentando queda de 9,74°C (IQ: 1,38) ao término do estudo. Tanto o GM quanto o GC tiveram maiores quedas de temperatura cerebral que o GN (GC: 6,65°C, IQ: 2,31; GN: 2,05°C, IQ: 0,33; GM: 9,74°C, IQ: 1,83;  $p < 0,05$ ) (Figura 4).

**Figura 4** - Temperatura cerebral nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



\*  $p < 0,05$  vs. basal, &  $p < 0,05$  vs. capacete, \$  $p < 0,05$  vs. naso.

Foi possível observar uma redução de temperatura tempo-dependente em todos os três grupos. A temperatura cerebral no GC se reduziu com 5 minutos (34,97°C, IQ: 1,92), com 30 minutos (32,68°C, IQ: 2,42) e com 60 minutos (31,21°C, IQ: 1,83). Houve redução no GN com 05 minutos (37,22°C, IQ: 0,54), com 30 minutos (36,28°C, IQ: 0,35) e com 60 minutos (35,95°C, IQ: 0,37). No GM, também houve redução de temperatura com 5 minutos (34,86°C, IQ: 0,81), com 30 minutos (30,86°C, IQ: 1,77) e com 60 minutos (28,43°C, IQ: 1,26).

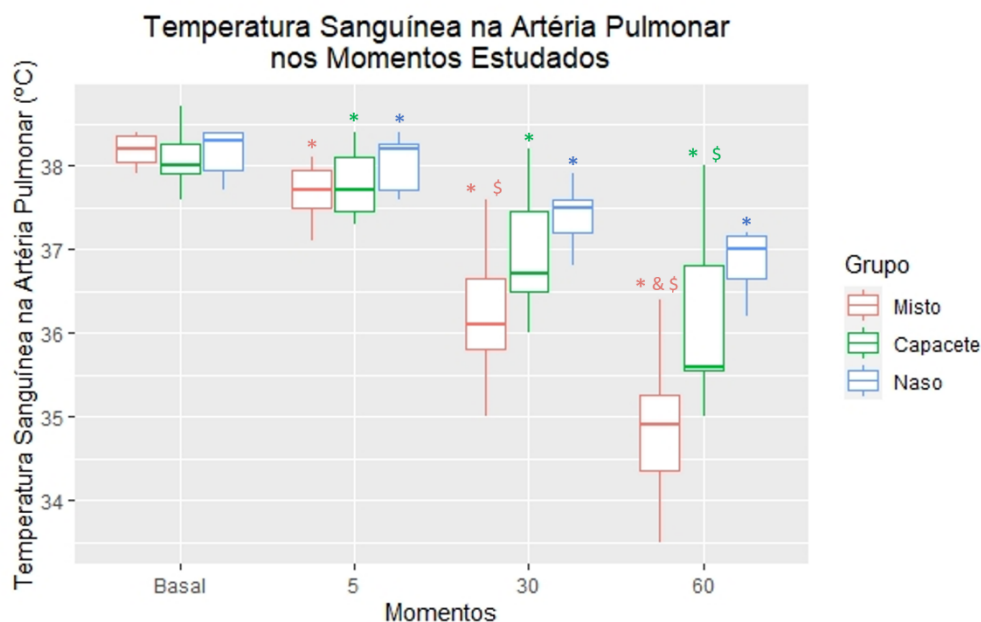
A redução da temperatura no GC e no GM foi maior que a redução da temperatura do GN em todos os momentos, como mostrados na tabela 1 (GC: 3,02°C, IQ: 1,91, GN: 0,54°C, IQ: 0,33 e GM: 3,23°C, IQ: 0,93, no momento 5; GC: 5,31°C, IQ: 2,96, GN: 1,41°C, IQ: 0,14 e GM: 7,00°C, IQ: 1,6, no momento 30; GC: 6,65°C, IQ: 2,31, GN: 2,05°C, IQ: 0,33 e GM: 9,74°C, IQ: 1,38, no momento 60). Apenas no momento 60 a redução da temperatura no GM foi também significativamente maior que no GC.

### **5.2.2 Temperatura artéria pulmonar**

Quando comparada à temperatura basal, a redução na temperatura da artéria pulmonar foi estatisticamente significativa em todos os momentos e em todos os grupos (GC: 38,00°C, IQ: 0,35, GN: 38,30°C, IQ: 0,45, GM: 38,20°C, IQ: 0,3, no momento basal; GC: 37,70°C, IQ: 0,65, GN: 38,20°, IQ: 0,55, GM: 37,70°C, IQ: 0,45, no momento 5; GC: 36,70°C, IQ: 0,95, GN: 37,50°C, IQ: 0,4, GM: 36,10°C, IQ: 0,85, no momento 30; GC: 35,60°C, IQ: 1,25, GN: 37,00°C, IQ: 0,5, GM: 34,90°C, IQ: 0,9, no momento 60).

A redução da temperatura em artéria pulmonar no GC foi significativamente maior que no GN somente aos 60 minutos (GC: 35,60°C, IQ: 1,25 e GN: 37,00°C, IQ: 0,5), enquanto a redução da temperatura em artéria pulmonar no GM foi significativamente maior que no GN aos 30 minutos e 60 minutos e maior que no GC somente aos 60 minutos (GN: 37,50°C, IQ: 0,4 e GM: 36,10°C, IQ: 0,85, no momento 30; GC: 35,60°C, IQ: 1,25, GN: 37,00°C, IQ: 0,5, GM: 34,90°C, IQ: 0,9, no momento 60) (Figura 5).

**Figura 5** - Temperatura artéria pulmonar nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



\*  $p < 0,05$  vs. basal, &  $p < 0,05$  vs. capacete, \$  $p < 0,05$  vs. naso.

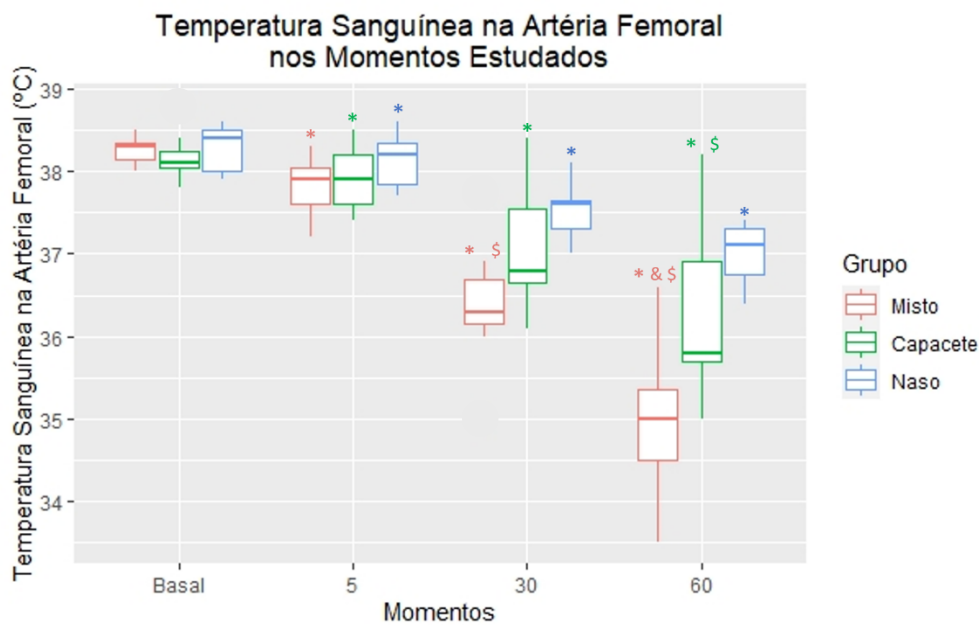
### 5.2.3 Temperatura artéria femoral

Adicionalmente, as temperaturas em artéria femoral também foram medidas em todos os momentos. De forma semelhante à temperatura pulmonar, a redução da temperatura da artéria femoral foi estatisticamente significativa em todos os momentos e em todos os grupos quando comparada à temperatura no momento basal (GC: 38,10°C, IQ: 0,2, GN: 38,40°C, IQ: 0,5, GM: 38,30°C, IQ: 0,2, no momento basal; GC: 37,90°C, IQ: 0,6, GN: 38,20°C, IQ: 0,5, GM: 37,90°C, IQ: 0,45, no momento 5; GC: 36,8°C, IQ: 0,9, GN: 37,60°C, IQ: 0,35, GM: 36,30°C, IQ: 0,55, no momento 30; GC: 35,8°, IQ: 1,2, GN: 37,10°C, IQ: 0,55, GM: 35,00°C, IQ: 0,85, no momento 60).

A redução da temperatura em artéria femoral no GC foi significativamente maior que no GN somente aos 60 minutos (GC: 35,8°, IQ: 1,2 e GN: 37,10°C, IQ: 0,55). Já a redução da temperatura em artéria femoral no GM foi significativamente maior que no GN com 30 minutos e 60 minutos e maior que no GC com 60 minutos (GN: 37,60°C, IQ:

0,35, GM: 36,30°C, IQ: 0,55, no momento 30; GC: 35,8°, IQ: 1,2, GN: 37,10°C, IQ: 0,55 e GM: 35,00°C, IQ: 0,85, no momento 60) (Figura 6).

**Figura 6** - Temperatura artéria femoral nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



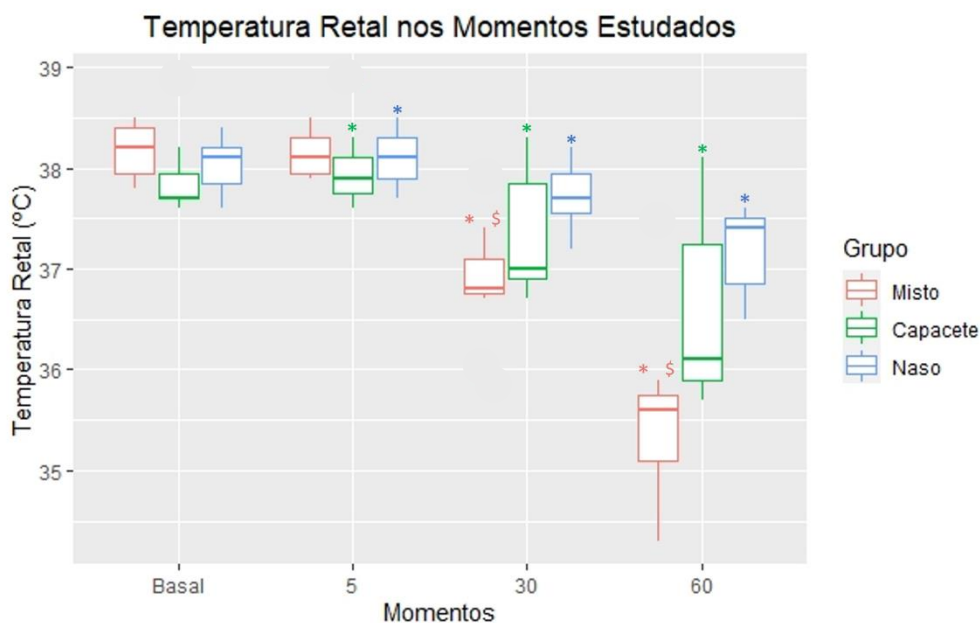
\*  $p < 0,05$  vs. basal, &  $p < 0,05$  vs. capacete, \$  $p < 0,05$  vs. naso.

#### 5.2.4 Temperatura retal

A temperatura retal também foi avaliada e, como nas temperaturas pulmonares e femorais, a redução da temperatura retal foi estatisticamente significativa em todos os grupos e em todos os momentos quando comparada ao momento basal (GC: 37,70°C, IQ: 0,25, GN: 38,10°C, IQ: 0,35, GM: 38,20°C, IQ: 0,45 no momento basal; GC: 37,90°C, IQ: 0,35, GN: 38,10°C, IQ: 0,4, GM: 38,10°C, IQ: 0,35 no momento 5; GC: 37,00°C, IQ: 0,95, GN: 37,70 °C, IQ: 0,4, GM: 36,80°C, IQ: 0,35 no momento 30; GC: 36,10°C, IQ: 1,35, GN: 37,40°C, IQ: 0,65, GM: 35,60°C, IQ: 0,65, no momento 60).

A redução da temperatura retal no GM foi significativamente maior que no GN aos 30 e 60 minutos (GN: 37,70 °C, IQ: 0,4, GM: 36,80°C, IQ: 0,35, no momento 30; GN: 37,40°C, IQ: 0,65, GM: 35,60°C, IQ: 0,65, no momento 60). As reduções de temperatura quando comparado os GC e GM não apresentaram diferença estaticamente significativa (Figura 07).

**Figura 7** - Temperatura retal nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



\*  $p < 0,05$  vs. basal, \$  $p < 0,05$  vs. naso.

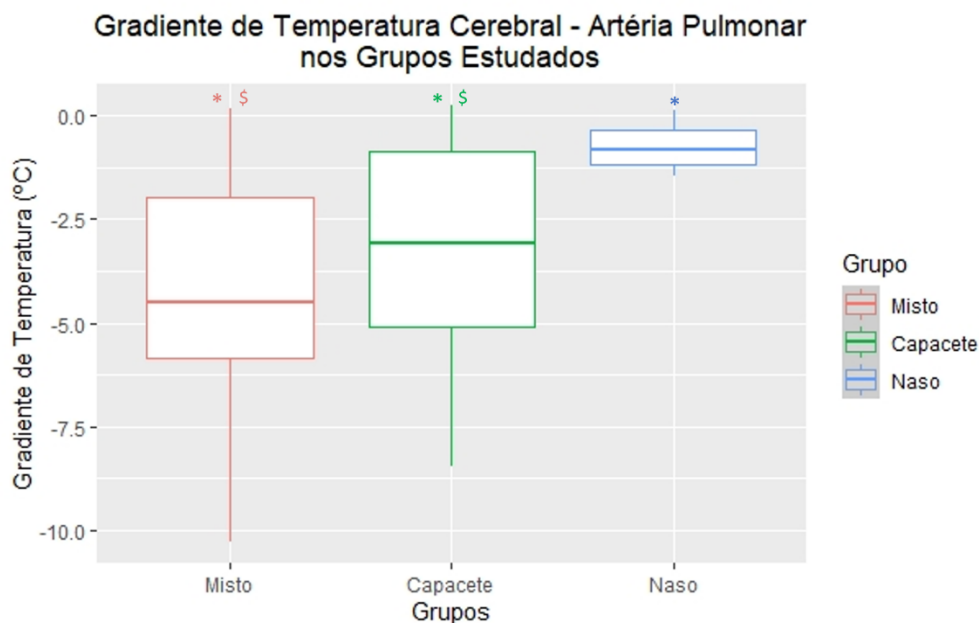
### 5.2.5 Gradiente de temperatura cerebral-artéria pulmonar

Quando comparado ao momento basal, o gradiente de temperatura cerebral-artéria pulmonar foi estatisticamente significativo com 5 minutos (GC:  $-2,79^{\circ}\text{C}$ , IQ: 1,55; GN:  $-0,65^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,61; GM:  $-3,14^{\circ}$ , IQ: 0,36), com 30 minutos (GC:  $-4,42^{\circ}\text{C}$ , IQ: 2,93; GN:  $-1,14^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,33; GM:  $-5,43^{\circ}\text{C}$ , IQ: 1,94) e com 60 minutos (GC:  $-5,26^{\circ}\text{C}$ , IQ: 2,72; GN:  $-1,17^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,24; GM:  $-6,13^{\circ}\text{C}$ , IQ: 1,69).

O gradiente cerebral-artéria pulmonar foi significativamente maior no GC quando comparado ao GN em todos os momentos (GC:  $-2,79^{\circ}\text{C}$ , IQ: 1,55; GN:  $-0,65^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,61, no momento 5; GC:  $-4,42^{\circ}\text{C}$ , IQ: 2,93; GN:  $-1,14^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,33, no momento 30; GC:  $-5,26^{\circ}\text{C}$ , IQ: 2,72; GN:  $-1,17^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,24, no momento 60). Igualmente, o gradiente cerebral-artéria pulmonar foi significativamente maior no GM quando comparado ao GN em todos os momentos (GN:  $-0,65^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,61; GM:  $-3,14^{\circ}$ , IQ: 0,36, no momento 5; GN:  $-1,14^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,33; GM:  $-5,43^{\circ}\text{C}$ , IQ: 1,94, no momento 30; GN:  $-1,17^{\circ}\text{C}$ , IQ: 0,24; GM:

-6,13°C, IQ: 1,69, no momento 60). O gradiente cerebral-artéria pulmonar entre GC e GM não apresentou diferença estaticamente significativa (Figura 8).

**Figura 8** - Gradiente de temperatura cerebral-artéria pulmonar nos grupos misto, capacete e naso aos 60 minutos



\*  $p < 0,05$  vs. basal, \$  $p < 0,05$  vs. naso.

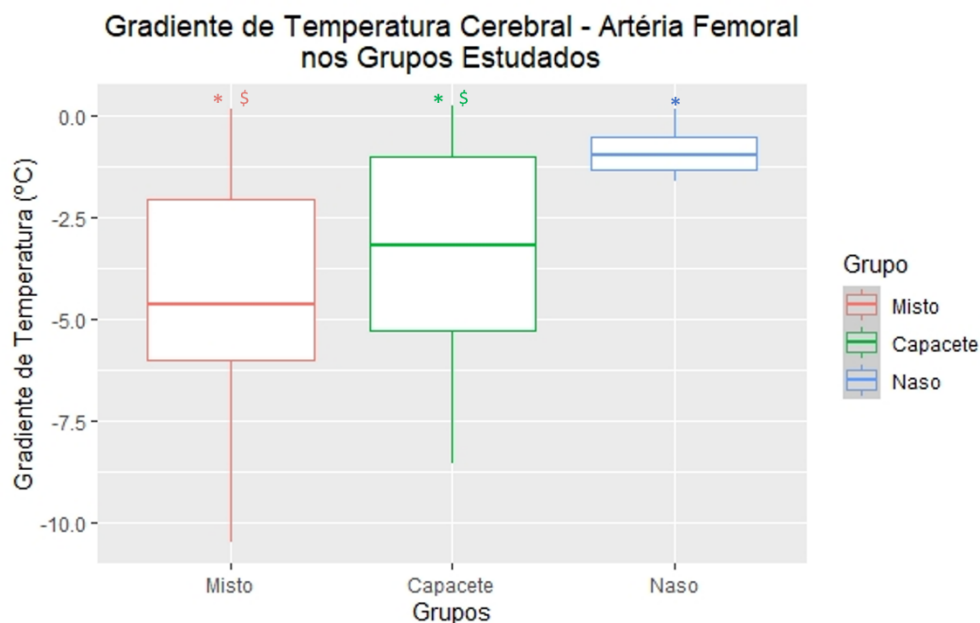
### 5.2.6 Gradiente de temperatura cerebral-artéria femoral

O gradiente de temperatura cerebral-artéria femoral também foi avaliado e, quando comparado com o basal, foi estatisticamente significativo em todos os momentos: 5 minutos (GC: -2,79°C, IQ: 1,55; GN: -0,85°C, IQ: 0,56; GM: -3,24°C ± 0,37), com 30 minutos (GC: -4,52°C, IQ: 2,93; GN: -1,24°C, IQ: 0,28; GM: -5,44°C, IQ: 1,85) e com 60 minutos (GC: -5,36°C, IQ: 2,62; GN: -1,29°C, IQ: 0,16; GM: -6,23°C, IQ: 1,65).

O gradiente cerebral-artéria femoral foi significativamente maior no GC quando comparado ao GN em todos os momentos (GC: -2,79°C, IQ:1,55, GN: -0,85°C, IQ: 0,56 no momento 5; GC: -4,52°C, IQ: 2,93; GN: -1,24°C, IQ: 0,28, no momento 30; GC: -5,36°C, IQ: 2,62; GN: -1,29°C, IQ: 0,16, no momento 60). De forma semelhante, o gradiente cerebral-artéria femoral foi significativamente maior no GM quando comparado ao GN em todos os momentos (GN: -0,85°C, IQ: 0,56; GM: -3,24°C ± 0,37, no momento 5; GN:

-1,24°C, IQ: 0,28; GM: -5,44°C, IQ: 1,85, no momento 30; GN: -1,29°C, IQ: 0,16; GM: -6,23°C, IQ: 1,65, no momento 60). O gradiente cerebral-artéria femoral entre GC e GM não apresentaram diferença estaticamente significativa (Figura 9).

**Figura 9** - Gradiente de temperatura cerebral-artéria femoral nos grupos misto, capacete e naso aos 60 minutos



\*  $p < 0,05$  vs. basal, \$  $p < 0,05$  vs. naso.

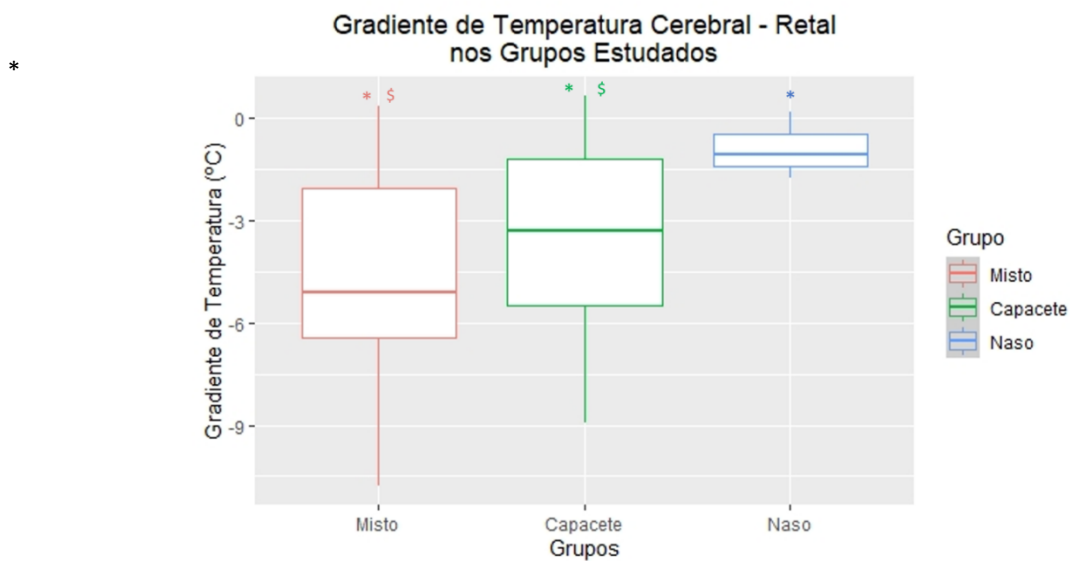
### 5.2.7 Gradiente de temperatura cerebral-retal

O gradiente de temperatura cerebral-retal também foi analisado e, quando comparado ao basal, foi estatisticamente significativo com 5 minutos (GC: -3,29°C, IQ: 1,97; GN: -0,55°C, IQ: 0,55; GM: -3,59°C, IQ: 0,56), com 30 minutos (GC: -4,82°C, IQ: 2,98; GN: -1,44°C, IQ: 0,4; GM: -6,35°C, IQ: 1,82) e com 60 minutos (GC: -5,56°C, IQ: 2,77; GN: -1,39°C, IQ: 0,23; GM: -7,07°C, IQ: 2,11).

Semelhantemente aos gradientes cerebral-artéria pulmonar e cerebral-artéria femoral, o gradiente cerebral-retal foi significativamente maior no GC quando comparado ao GN em todos os momentos (GC: -3,29°C, IQ: 1,97; GN: -0,55°C, IQ: 0,55, no momento 5; GC: -4,82°C, IQ: 2,98; GN: -1,44°C, IQ: 0,4, no momento 30 GC: -5,56°C, IQ: 2,77; GN: -1,39°C, IQ: 0,23, no momento 60). O gradiente cerebral-retal também foi significativamente maior no GM quando comparado ao GN em todos os momentos (GN:

-0,55°C, IQ: 0,55; GM: -3,59°C, IQ: 0,56, no momento 5 GN: -1,44°C, IQ: 0,4; GM: -6,35°C, IQ: 1,82, no momento 30; GN: -1,39°C, IQ: 0,23; GM: -7,07°C, IQ: 2,11, no momento 60). Também como nos casos anteriores, o gradiente de temperatura cerebral-retal entre GC e GM não apresentou diferença estaticamente significativa (Figura 10).

**Figura 10** - Gradiente de temperatura cerebral-retal nos grupos misto, capacete e naso aos 60 minutos



$p < 0,05$  vs. basal, \$  $p < 0,05$  vs. naso.

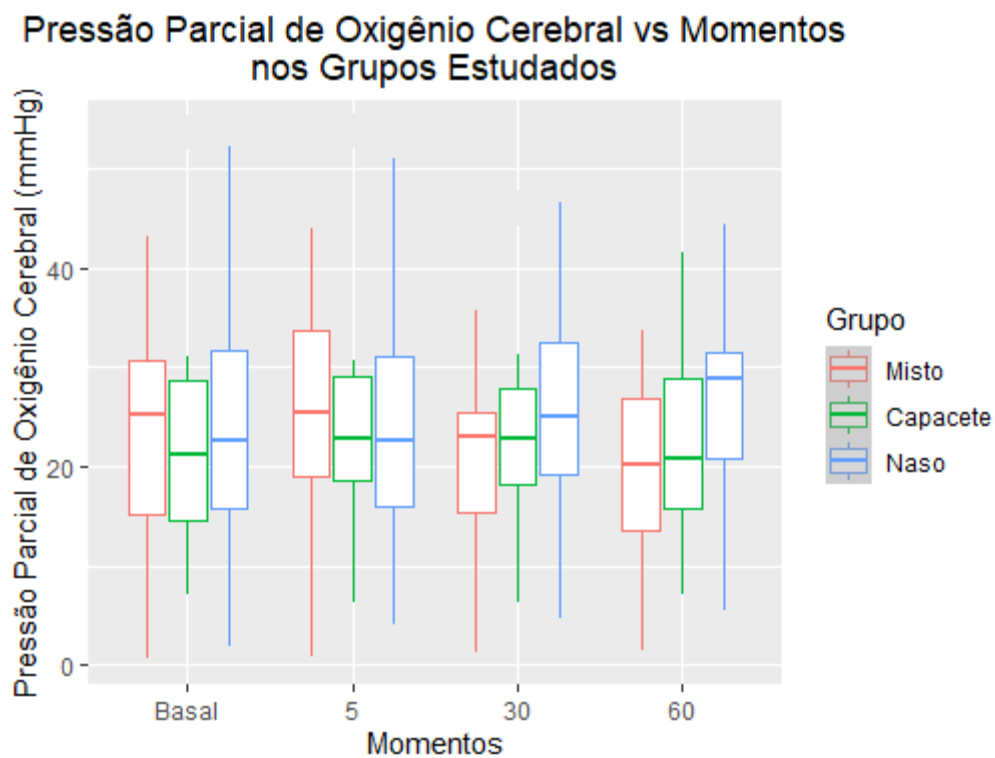
### 5.3 Hemodinâmica Cerebral

No GM e no GC, tanto a pressão parcial de oxigênio cerebral quanto a pressão intracraniana tiveram redução nos seus valores quando comparados ao basal. Porém, essa diminuição não foi estatisticamente significativa (Tabela 2 e Figuras 11 e 12).

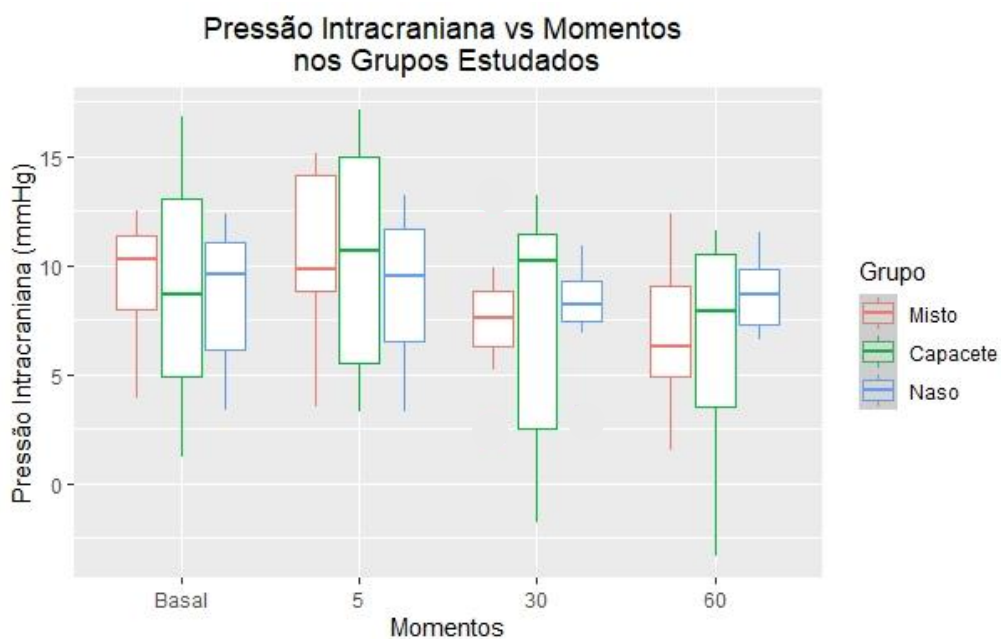
**Tabela 2** - Pressão Parcial de O<sub>2</sub>, PIC e APIC (mediana, 1º quartil e 3º quartil) no GC, GN e GM nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos

Variável/Grupos	Momentos			
	Basal (N = 7)	5 min (N = 7)	30 min (N = 7)	60min (N = 7)
<b>Pressão parcial de Oxigênio Cerebral (mmHg)</b>				
<i>Capacete</i>	21,20 (14,55; 28,65)	22,80 (18,60; 29,00)	22,80 (18,15; 27,80)	20,80 (15,80; 28,80)
<i>Naso</i>	22,60 (15,70; 31,70)	22,60 (16,00; 31,10)	25,10 (19,15; 32,45)	28,90 (20,90; 31,40)
<i>Misto</i>	25,30 (15,25; 30,60)	25,50 (18,90; 33,80)	23,00 (15,45; 25,45)	20,20 (13,55; 26,95)
<b>Pressão Intracraniana (mmHg)</b>				
<i>Capacete</i>	8,70 (4,90; 13,05)	10,70 (5,55; 15,00)	10,20 (2,50; 11,45)	7,90 (3,55; 10,50)
<i>Naso</i>	9,60 (6,10; 11,05)	9,50 (6,55; 11,70)	8,20 (7,45; 9,25)	8,70 (7,30; 9,85)
<i>Misto</i>	10,30 (8,00; 11,40)	9,80 (8,85; 14,15)	7,60 (6,30; 8,85)	6,30 (4,90; 9,05)
<b>Amplitude da Onda de Pressão Intracraniana (mmHg)</b>				
<i>Capacete</i>	3,20 (2,70; 4,00)	3,20 (2,65; 3,65)	3,50 (2,85; 3,55)	3,80 (2,45; 4,05)
<i>Naso</i>	3,10 (2,90; 3,80)	3,70 (2,75; 4,10)	3,40 (3,00; 3,55)	3,40 (2,80; 4,10)
<i>Misto</i>	3,20 (3,00; 3,30)	3,30 (3,00; 3,75)	3,60 (3,05; 3,75)	3,70 (3,25; 3,95)

**Figura 11** - Pressão parcial de oxigênio cerebral nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



**Figura 12** - Pressão intracraniana nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



### **5.3.1 Pressão parcial de oxigênio cerebral ( $pO_2$ )**

A  $pO_2$  cerebral basal foi de 21,20 mmHg, IQ:14,1, no GC, 22,60 mmHg, IQ: 16, no GN e 25,30 mmHg, IQ: 15,35 no GM. Aos 60 minutos os valores encontrados foram 20,80 mmHg, IQ: 13,0, no GC, 28,9 mmHg, IQ: 10,5, no GN e 20,20 mmHg, IQ: 13,4 no GM, não havendo diferença estatística entre os grupos e entre os momentos.

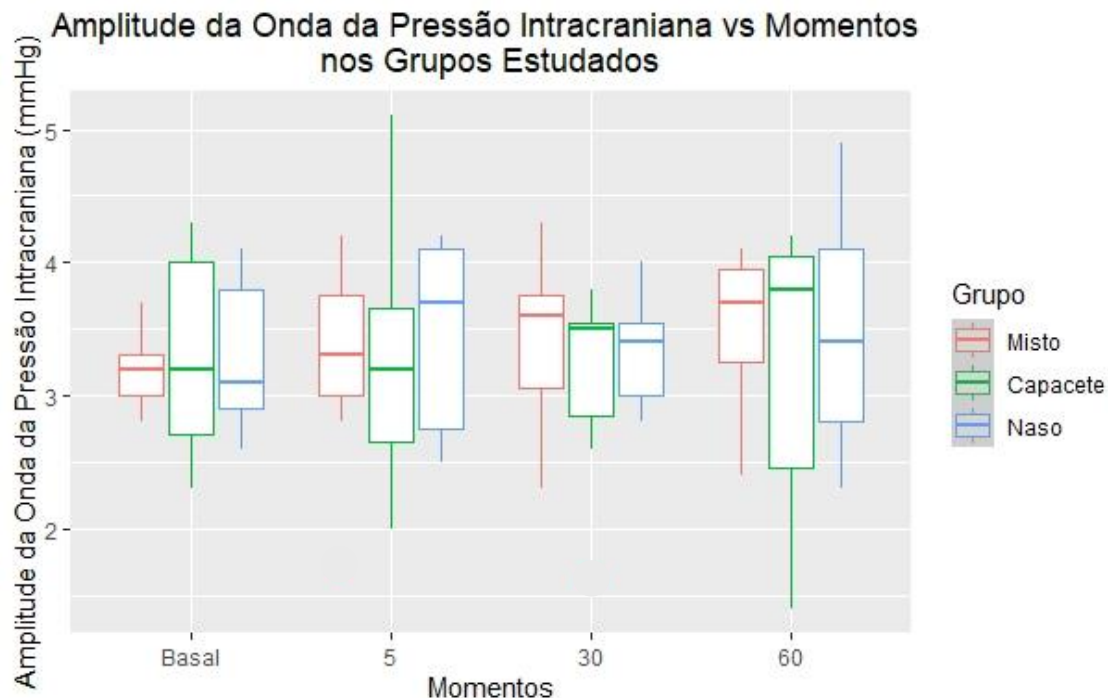
### **5.3.2 Pressão intracraniana (PIC)**

A PIC basal foi de 8,70 mmHg (IQ: 8,15) no GC, 9,60 mmHg (IQ: 4,95) no GN e 10,30 mmHg (IQ: 3,4) no GM. Aos 60 minutos os valores medianos encontrados foram 7,90 mmHg (IQ: 6,95) no GC, 8,70 mmHg (IQ: 2,55) no GN e 6,30 mmHg (IQ: 4,15) no GM, não havendo diferença significativa entre os grupos e momentos estudados.

### **5.3.3 Amplitude da onda de pressão intracraniana (APIC)**

A APIC foi analisada e foram encontrados os valores basais de 3,20 mmHg (IQ: 1,3) no GC, 3,10 mmHg (IQ: 0,9) no GN e 3,20 mmHg (IQ: 0,3) no GM, e aos 60 minutos os valores foram de 3,80 mmHg (IQ: 1,6) no GC, 3,40 mmHg (IQ: 1,3) no GN e 3,70 mmHg (IQ: 0,7) no GM. Não houve diferenças significativas nos grupos e momentos estudados (Figura 13).

**Figura 13** - Amplitude da onda da pressão intracraniana nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



## 5.4 Variáveis hemodinâmicas

### 5.4.1 Hemodinâmica sistêmica

Além das variáveis de hemodinâmica cerebral, também foram analisadas as variáveis hemodinâmicas sistêmicas, sendo elas pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), pressão arterial pulmonar média (PAPm), pressão venosa central (PVC), débito cardíaco (DC), fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD), volume diastólico final (VDFVD) e saturação venosa mista de oxigênio ( $SVO_2$ ), e estão apresentadas na tabela 3.

**Tabela 3** - PAM, FC, PAPm, PVC, DC, FEVD, VDFVD, SVO<sub>2</sub> (mediana, 1º quartil e 3º quartil) no GC, GN e GM nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos

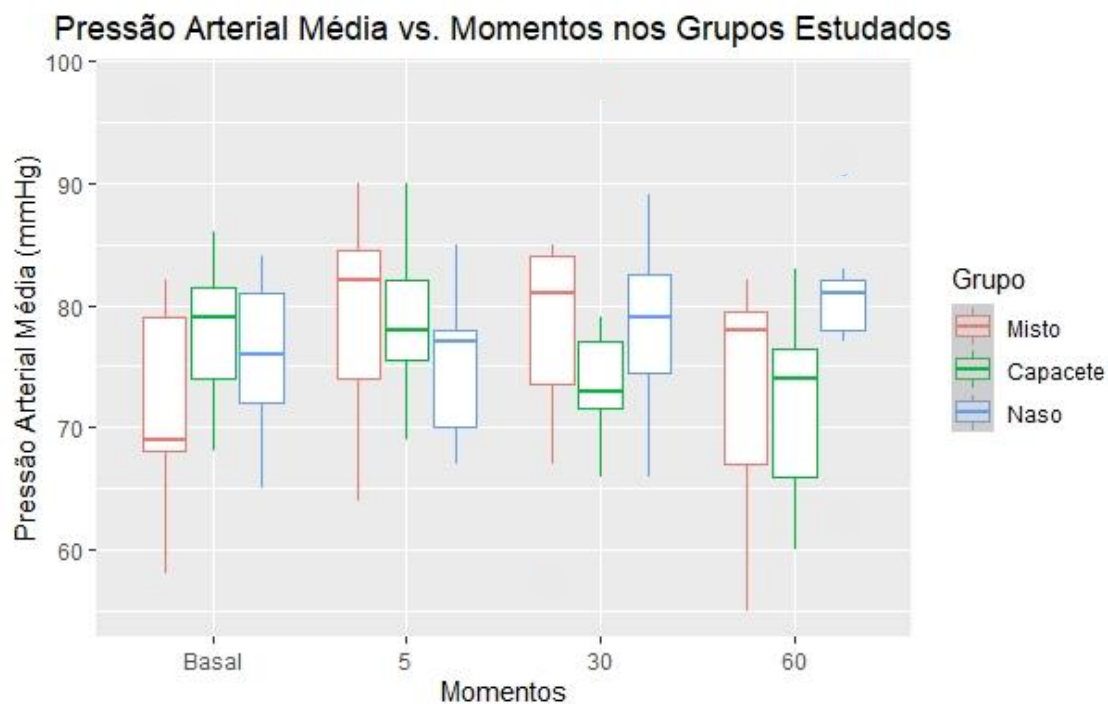
Variável/Grupos	Momentos			
	Basal (N = 7)	5 min (N = 7)	30 min (N = 7)	60 min (N = 7)
<b>Pressão Arterial Média (mmHg)</b>				
<i>Capacete</i>	79,00 (74,00; 81,50)	78,00 (75,50; 82,00)	73,00 (71,50; 77,00)	74,00 (66,00; 76,50)
<i>Naso</i>	76,00 (72,00; 81,00)	77,00 (70,00; 78,00)	79,00 (74,50; 82,50)	81,00 (78,00; 82,00)
<i>Misto</i>	69,00 (68,00; 79,00)	82,00 (74,00; 84,50)	81,00 (73,50; 84,00)	78,00 (67,00; 79,50)
<b>Frequência Cardíaca (BPM)</b>				
<i>Capacete</i>	139,00 (127,00; 176,50)	138,00 (132,00; 185,00)	151,00 (138,50; 177,50)	137,00 (129,00; 164,50)
<i>Naso</i>	163,00 (145,50; 167,50)	161,00 (144,50; 166,50)	193,00 (146,50; 203,50) *	194,00 (143,50; 199,00) *
<i>Misto</i>	140,00 (128,00; 155,00)	144,00 (130,50; 165,00)	165,00 (144,00; 176,00) *	153,00 (129,00; 162,50)
<b>Pressão Artéria Pulmonar Média (mmHg)</b>				
<i>Capacete</i>	15,00 (9,50; 17,50)	18,00 (15,00; 19,00)	20,00 (18,50; 22,00)	17,00 (9,00; 19,00)
<i>Naso</i>	18,00 (15,00; 20,00)	16,00 (14,00; 20,00)	15,00 (11,50; 20,00)	15,00 (13,50; 20,50)
<i>Misto</i>	17,00 (11,50; 19,50)	18,00 (14,50; 20,00)	18,00 (15,00; 21,50)	17,00 (15,00; 18,00)
<b>Pressão Venosa Central (mmHg)</b>				
<i>Capacete</i>	4,00 (4,00; 5,50)	4,00 (4,00; 6,50)	4,00 (3,50; 6,00)	5,00 (1,00; 5,00)
<i>Naso</i>	6,00 (3,00; 6,00)	6,00 (3,00; 6,00)	5,00 (4,00; 5,50)	6,00 (1,50; 6,00)
<i>Misto</i>	5,00 (5,00; 6,00)	5,00 (4,00; 5,00)	4,00 (4,00; 5,00)	5,00 (4,00; 5,00)
<b>Débito Cardíaco (ml/min)</b>				
<i>Capacete</i>	3,70 (3,55; 3,80)	3,80 (3,50; 3,90)	3,70 (3,55; 4,30)	3,60 (3,30; 3,85)
<i>Naso</i>	3,60 (3,20; 3,75)	3,50 (3,20; 3,75)	3,80 (3,50; 4,20)	4,00 (3,40; 4,10)
<i>Misto</i>	3,90 (3,85; 4,25)	4,10 (3,90; 4,30)	4,10 (3,70; 4,20)	3,60 (3,30; 3,90)
<b>Fração de Ejeção do Ventrículo Direito (%)</b>				
<i>Capacete</i>	28,00 (24,50; 30,50)	27,00 (25,00; 31,00)	28,00 (23,50; 30,50)	28,00 (24,00; 28,00)
<i>Naso</i>	25,00 (22,50; 26,50)	26,00 (23,50; 27,50)	29,00 (25,50; 29,00)	29,00 (23,50; 32,00)
<i>Misto</i>	29,00 (26,00; 30,00)	30,00 (25,50; 31,00)	27,00 (23,00; 29,50)	27,00 (23,00; 29,00)
<b>Volume Diastólico Final (ml)</b>				
<i>Capacete</i>	107,00 (80,00; 116,50)	107,00 (80,00; 117,50)	107,00 (73,50; 114,50)	99,00 (73,50; 117,00)
<i>Naso</i>	96,00 (93,00; 115,50)	97,00 (94,00; 111,50)	92,00 (88,50; 109,50)	99,00 (88,50; 105,00)
<i>Misto</i>	111,00 (92,00; 114,00)	109,00 (89,50; 111,50)	100,00 (82,50; 124,00)	107,00 (82,00; 111,50) *
<b>Saturação Venosa Mista de Oxigênio (%)</b>				
<i>Capacete</i>	68,00 (65,50; 75,00)	69,00 (67,50; 78,00)	71,00 (66,00; 76,00)	72,00 (68,50; 77,00)
<i>Naso</i>	71,00 (62,50; 78,50)	72,00 (63,50; 75,50)	76,00 (66,50; 83,00)	80,00 (67,50; 83,00) *
<i>Misto</i>	70,00 (65,00; 71,50)	73,00 (64,50; 74,50)	71,00 (63,50; 75,00)	73,00 (68,00; 74,50)

\* p<0,05 vs. basal

#### 5.4.1.1 Pressão arterial média (PAM)

A PAM no GC apresentou valores medianos de 79,00 mmHg (IQ: 7,5) no basal e 74,00 mmHg (IQ: 10,5) com 60 minutos. No GN a PAM foi de 76,00 mmHg (IQ: 9) no basal e 81,00 mmHg (IQ: 4) com 60 minutos, e no GM foram encontrados os valores medianos de 69,00 mmHg (IQ:11) no basal e 78,00 mmHg (IQ: 12,5) com 60 minutos. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos e momentos analisados (Figura 14).

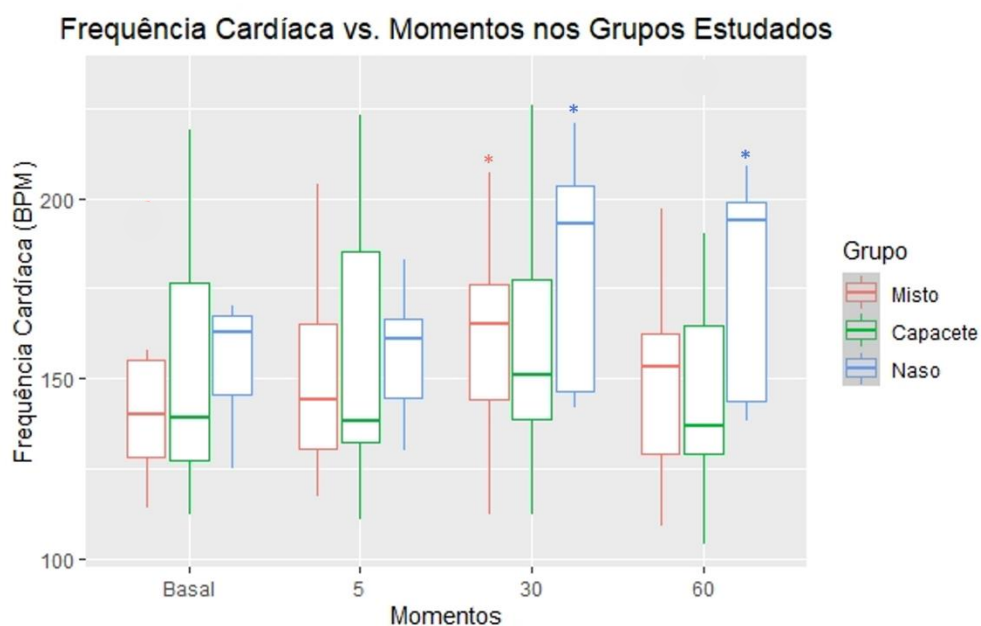
**Figura 14** - Pressão arterial média nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



#### 5.4.1.2 Frequência cardíaca (FC)

A frequência cardíaca no GN apresentou aumento estatisticamente significativo quando comparado ao basal (FC: 163 bpm, IQ: 22), com 30 minutos (FC: 193 bpm, IQ: 57) e 60 minutos (194 bpm, IQ: 55,5). No GM, a FC basal apresentou aumento em relação ao tempo de 30 minutos (basal: 140 bpm, IQ: 27, momento 30: 165 bpm, IQ: 32,  $p < 0,05$ ). Já o GC apresentou FC mediana basal de 139 bpm, IQ: 49,5 e FC de 137 bpm, IQ: 35,5, com 60 minutos, não apresentando alterações de FC significativas nos momentos analisados (Figura 15).

**Figura 15** - Frequência cardíaca nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos

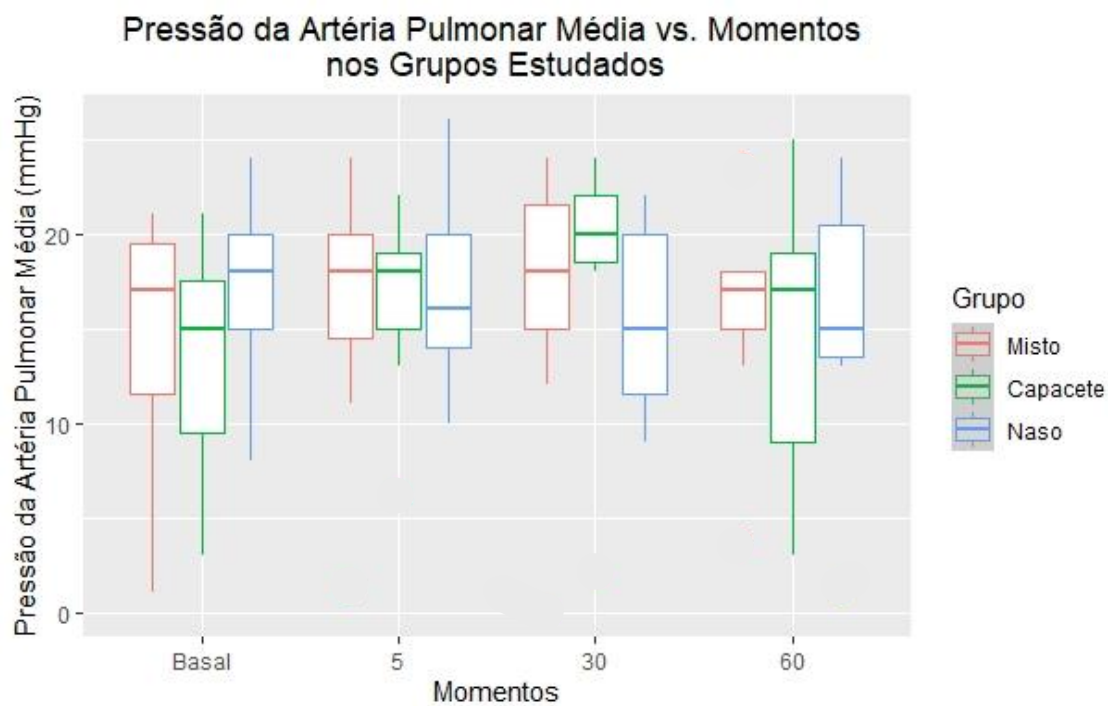


\*  $p < 0,05$  vs. basal

#### 5.4.1.3 Pressão na artéria pulmonar (PAPm)

Em relação à PAPm, o GC apresentou valores medianos de 15 mmHg (IQ: 8) no basal e 17 mmHg (IQ: 10), com 60 minutos. O GN apresentou PAPm mediana de 18 mmHg (IQ: 5) no basal e 15 mmHg (IQ: 7) com 60 minutos, enquanto o GM apresentou PAPm de 17 mmHg (IQ: 8) no basal e 17,00 mmHg (IQ: 3) com 60 minutos. A PAPm não apresentou diferenças estatísticas significativas nos momentos e grupos estudados (Figura 16).

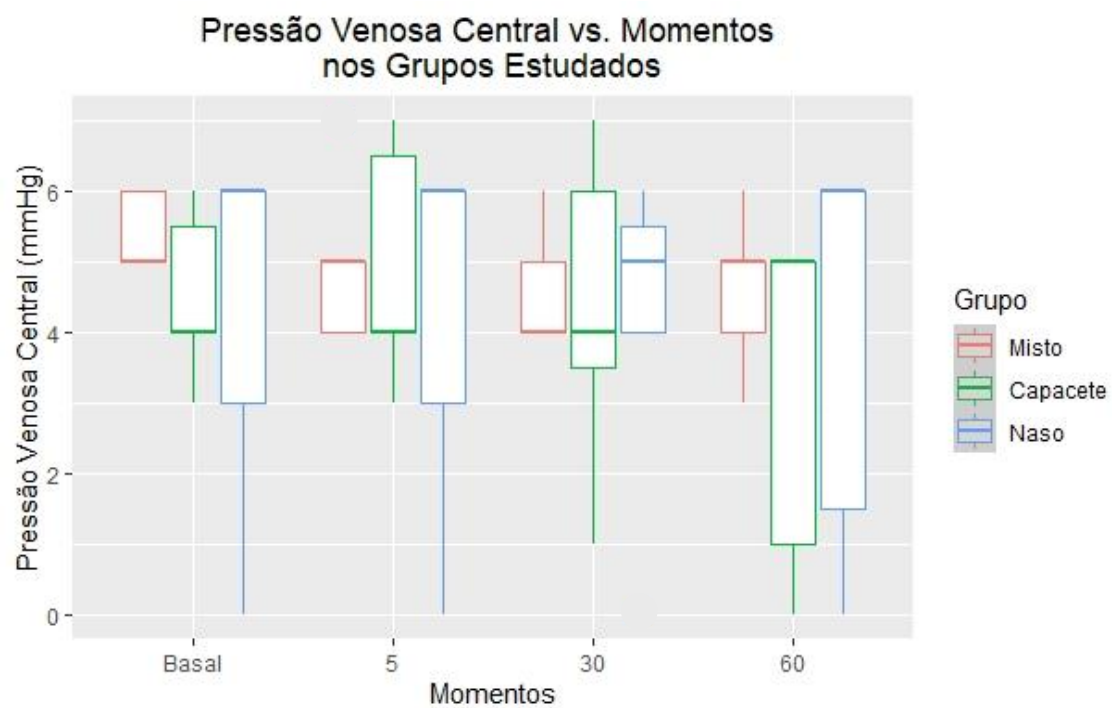
**Figura 16** - Pressão da artéria pulmonar média nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



#### 5.4.1.4 Pressão venosa central (PVC)

A PVC no GC teve uma mediana de 4,0 mmHg (IQ: 1,5) no basal e 5 mmHg (IQ: 4) com 60 minutos. No GN a mediana basal foi de 6 mmHg (IQ: 3) e de 6 mmHg (IQ: 4,5) com 60 minutos, e GM 5 mmHg (IQ: 1) no basal e 5 mmHg (IQ: 1) aos 60 minutos. A PVC não apresentou diferenças estatísticas nos momentos e grupos estudados (Figura 17).

**Figura 17** - Pressão venosa central nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



#### 5.4.1.5 Débito cardíaco (DC)

Em relação ao DC, o GC apresentou valor basal mediano de 3,7 ml/min (IQ: 0,25) e 3,60 ml/min (IQ: 0,55) aos 60 minutos. No GN o valor basal encontrado foi de 3,6 ml/min (IQ:0, 55) e 4 ml/min (IQ: 0,7) com 60 minutos. No GM o basal foi 3,90 ml/min (IQ: 0,4) e 3,6 ml/min (IQ: 0,6) aos 60 minutos. Não houve diferenças significativas entre os grupos e entre os momentos.

#### 5.4.1.6 Fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD)

Quanto à fração de ejeção do ventrículo direito, o GC apresentou valores medianos de 28 % (IQ: 6) no basal e 28% (IQ: 4) com 60 minutos. O GN teve a FEVD de 25% (IQ: 4) no basal e 29% (IQ: 8,5) com 60 minutos, e GM de 29% ± (IQ: 4) no basal e 27% (IQ: 6) com 60 minutos. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos e momentos analisados

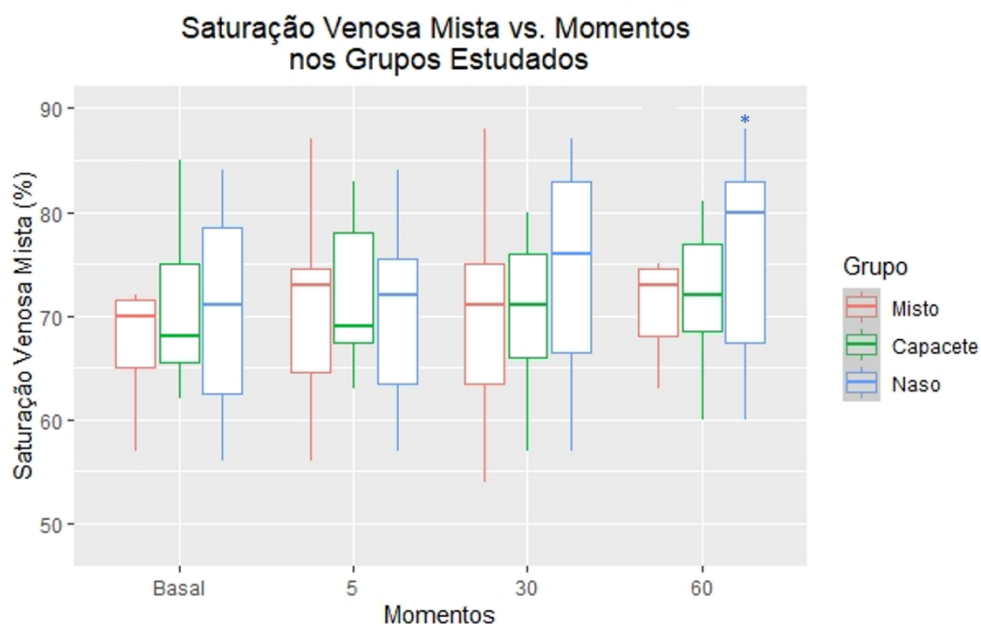
#### 5.4.1.7 Volume diastólico final do ventrículo direito (VDFVD)

O GM apresentou diminuição estatisticamente significativa do VDFVD com 60 minutos (107 ml, IQ: 29,5) quando comparado ao basal (111 ml, IQ: 22), não havendo diferença significativa com 5 minutos (109 ml, IQ: 22) e com 30 minutos (100 ml, IQ: 41,5). No restante dos grupos, o GC apresentou valor basal de 107 ml (IQ: 36,5) e 99 ml (IQ: 43,5) aos 60 minutos e o GN apresentou valor basal de 96 ml (IQ: 22,5) e 99 ml (IQ: 16,5) aos 60 minutos, não havendo diferença significativa entre os valores encontrados entre esses grupos em nenhum dos momentos.

#### 5.4.1.8 Saturação venosa mista de oxigênio

A saturação venosa mista de oxigênio apresentou aumento aos 60 minutos do resfriamento no GN (80%, IQ:15,5) quando comparado ao basal (71%, IQ: 16). No GM e no GC os valores de saturação venosa mista não tiveram diferenças significativas entre os momentos e grupos (momento basal, GC: 68%, IQ: 9,5 e GM: 70%, IQ: 6,5 e aos 60 minutos, GC: 72,00%, IQ: 8,5 e GM: 73%, IQ: 6,5) (Figura 18).

**Figura 18** - Saturação venosa mista nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



## 5.5 Variáveis ventilatórias

Os valores das variáveis ventilatórias estão apresentados na tabela 4. O CO<sub>2</sub> expirado apresentou redução no grupo GM quando comparado ao GN aos 60 minutos (GM: 34,0 mmHg, IQ: 4; GN: 37,0 mmHg, IQ: 1,5) (Figura 19). O GM também apresentou redução estatisticamente significativa quando comparado ao basal nos momentos 5, 30 e 60 minutos (Basal: 39 mmHg, IQ: 5,5; aos 5 minutos: 39 mmHg, IQ: 5; aos 30 minutos: 38 mmHg, IQ: 4; aos 60 minutos: 34, IQ: 4). O GC apresentou redução do CO<sub>2</sub> expirado

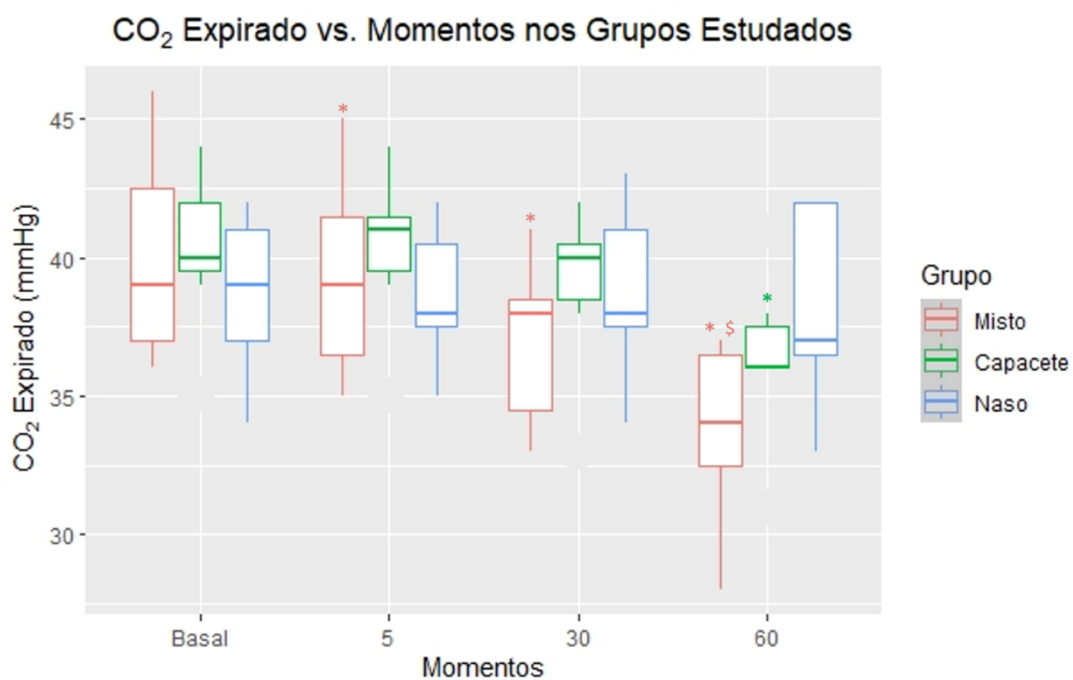
quando comparado o basal, aos 60 minutos de resfriamento (Basal: 40 mmHg, IQ: 2,5; aos 60 minutos: 36 mmHg, IQ: 1,5).

**Tabela 4** - CO<sub>2</sub> expirado, FiO<sub>2</sub>, concentração alveolar de Isoflurano, volume corrente, Ppico, PEEP (mediana, 1º quartil e 3º quartil) no GC, GN e GM nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos

Variável/Grupos	Momentos			
	Basal (N = 7)	5 min (N = 7)	30 min (N = 7)	60 min (N = 7)
<b>CO<sub>2</sub> Expirado (mmHg)</b>				
<i>Capacete</i>	40,00 (39,50; 42,00)	41,00 (39,50; 41,50)	40,00 (38,50; 40,50)	36,00 (36,00; 37,50)*
<i>Naso</i>	39,00 (37,00; 41,00)	38,00 (37,50; 40,50)	38,00 (37,50; 41,00)	37,00 (36,50; 42,00)
<i>Misto</i>	39,00 (37,00; 42,50)	39,00 (36,50; 41,50) *	38,00 (34,50; 38,50) *	34,00 (32,50; 36,50) *\$
<b>Fração inspirada de Oxigênio (%)</b>				
<i>Capacete</i>	35,00 (33,50; 41,00)	35,00 (33,50; 36,50)	35,00 (33,50; 36,50)	35,00 (33,50; 36,50)
<i>Naso</i>	34,00 (33,00; 36,00)	34,00 (33,00; 36,00)	34,00 (34,00; 35,50)	34,00 (34,00; 36,00)
<i>Misto</i>	34,00 (33,50; 34,50)	34,00 (33,50; 35,00)	35,00 (34,00; 36,00) *	35,00 (35,00; 37,00) *
<b>Concentração Alveolar de Isoflurano (%)</b>				
<i>Capacete</i>	1,00 (0,95; 1,05)	1,00 (0,95; 1,05)	1,00 (0,95; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)
<i>Naso</i>	1,00 (0,95; 1,05)	1,00 (0,95; 1,00)	1,00 (0,95; 1,00)	1,00 (0,95; 1,10)
<i>Misto</i>	1,00 (0,95; 1,00)	1,00 (0,95; 1,00)	1,00 (0,95; 1,00)	1,00 (0,90; 1,00)
<b>Volume corrente (ml)</b>				
<i>Capacete</i>	223,00 (205,00; 232,50)	221,00 (214,00; 230,00)	223,00 (208,00; 227,00)	226,00 (206,50; 231,50)
<i>Naso</i>	232,00 (211,00; 235,50)	220,00 (208,00; 227,00)	223,00 (207,00; 224,50)	221,00 (207,50; 226,50)
<i>Misto</i>	220,00 (210,50; 236,00)	228,00 (213,00; 240,00)	226,00 (213,00; 235,00)	220,00 (213,00; 230,00)
<b>Pressão de Pico Inspiratório (cmH<sub>2</sub>O)</b>				
<i>Capacete</i>	20,00 (17,00; 20,50)	19,00 (17,00; 20,00)	19,00 (17,50; 20,50)	19,00 (18,00; 20,00)
<i>Naso</i>	18,00 (17,50; 19,50)	18,00 (18,00; 20,00)	18,00 (18,00; 20,00)	18,00 (18,00; 20,00)
<i>Misto</i>	19,00 (18,50; 19,00)	19,00 (18,50; 19,50)	19,00 (18,50; 19,50)	19,00 (19,00; 19,00)
<b>PEEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>				
<i>Capacete</i>	5,00 (4,50; 6,50)	5,00 (4,00; 5,00)	5,00 (4,00; 5,00)	4,00 (4,00; 5,00)
<i>Naso</i>	4,00 (4,00; 4,50)	4,00 (4,00; 5,00)	4,00 (4,00; 5,00)	4,00 (4,00; 5,00)
<i>Misto</i>	5,00 (4,00; 5,00)	4,00 (3,50; 4,00)	4,00 (4,00; 4,50)	4,00 (4,00; 4,50)

\* p<0,05 vs. basal, \$ p<0,05 vs. naso.

**Figura 19** - CO<sub>2</sub> expirado nos grupos misto, capacete e naso, nos momentos basal, 5, 30 e 60 minutos



\*  $p < 0,05$  vs. basal, \$  $p < 0,05$  vs. naso.

A FiO<sub>2</sub> apresentou aumento significativo com 30 minutos (35%, IQ: 2) e 60 minutos (35%, IQ: 2) no GM, quando comparada ao basal (34%, IQ: 1). Tanto no GC quanto no GN não se observaram alterações significativas (momento basal GC: 35%, IQ: 7,5 e GN: 34%, IQ: 3, e aos 60 minutos GC: 35%, IQ: 3 e GN: 34%, IQ: 2).

As demais variáveis avaliadas (concentração alveolar de Isoflurano, volume corrente, pressão de pico inspiratório e PEEP), não apresentaram variações significativas nos grupos e momentos analisados.

6

**Discussão**

O modelo estudado demonstrou que a associação entre o resfriamento por cateter nasofaríngeo e o resfriamento por capacete é capaz de diminuir a temperatura encefálica em cerca de 10 °C em um período de uma hora, sendo mais eficiente que o cateter nasofaríngeo e o capacete isolados. Além disso, o método com resfriamento por capacete se mostrou o mais seletivo entre os três. Apesar do resfriamento, os métodos estudados não causaram repercussões hemodinâmicas significativas.

A hipotermia leve a moderada foi o primeiro tratamento com eficácia comprovada em lesões neurológicas pós-isquêmicas<sup>53</sup>, sendo uma importante ferramenta no cenário neurocrítico. Seu sucesso depende da capacidade de induzir a hipotermia de forma rápida, do período de duração da hipotermia, da velocidade de reaquecimento e do manejo correto e prevenção dos efeitos adversos relacionados à hipotermia<sup>53</sup>. Apesar do grande número de estudos comprovando os benefícios da hipotermia, ainda não existe um método ideal de resfriamento<sup>54</sup>. Choi e Pile-Spellman afirmam que as dúvidas relacionadas aos benefícios da hipotermia seriam muito mais ligadas aos efeitos adversos relacionados a essa terapia do que à falta de efeitos pleiotrópicos secundários à redução da temperatura, relatando que um método ideal deveria induzir rapidamente uma hipotermia profunda<sup>54</sup>. A hipotermia indicada em neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica deve ser iniciada em até 6 horas de vida<sup>36</sup>. Entretanto, Thoresen e colaboradores demonstraram que o início precoce da hipotermia terapêutica, antes de 3 horas de vida, estava associado a melhores desfechos motores<sup>38</sup>. Esses fatos corroboram a necessidade de utilização de um método de resfriamento rápido e de fácil realização.

Atualmente, os métodos reconhecidos como mais eficazes em reduzir a temperatura de forma rápida e intensa são os métodos de resfriamento endovascular<sup>55</sup>. Bernard e colaboradores mostraram que a infusão de 30 ml/kg de Ringer lactato a 4 °C levou a uma redução de 1,6 °C de temperatura sistêmica em 30 minutos<sup>56</sup>. No entanto, são marcantes os efeitos colaterais da administração volêmica, principalmente em pacientes criticamente enfermos, como os pacientes que necessitam de hipotermia. A hipervolemia pode piorar o edema cerebral, piorar a ventilação, acarretar distúrbios da

coagulação, disfunção cardíaca e intestinal, aumentar o tempo de internação e a mortalidade<sup>57</sup>. Apesar de ser o modelo mais utilizado pela sua facilidade, modelos mais eficientes e menos lesivos foram propostos, como os modelos de resfriamento por superfície. Segundo Song e Lyden, a vantagem dos métodos de resfriamento por superfície, como por exemplo o uso de mantas ou capacete, é que estes não necessitam de equipamentos avançados nem de experiência profissional, além de acarretar poucos efeitos colaterais<sup>10</sup>. Estudos que combinam métodos de resfriamento por superfície são escassos, principalmente no que se refere à associação do presente estudo. Tampouco foi encontrado na literatura um estudo anterior capaz de diminuir a temperatura de forma expressiva, seletiva e segura em um período tão curto, como no nosso trabalho.

Wang e colaboradores demonstraram uma diminuição de 1,84 °C na temperatura cerebral com uma hora de resfriamento por capacete<sup>58</sup>, valor substancialmente menor que a redução em 6,65 °C atingida no nosso estudo por esse método. Por ser um resfriamento superficial, a superfície de contato é de fundamental importância para o resfriamento. Assim, no presente modelo, utilizamos um capacete que possui uma grande cobertura superficial, além de gel de contato para maximizar a abrangência da superfície craniana. Uma porção do capacete também abrangia a região cervical, a qual é altamente vascularizada (artéria carótida e veia jugular interna) e possui vasos com baixa profundidade, fazendo com que mudanças de temperatura na superfície cutânea sejam transmitidas diretamente aos vasos. Com isso, o sangue direcionado ao encéfalo chegaria a uma temperatura menor que a sistêmica. Associado a isso, por acrescentar o gel de contato, eventuais perdas de contato por dobras ou mal posicionamentos do capacete foram mitigadas. Acredita-se que esses motivos justificaram a menor temperatura atingida em nosso estudo pelo uso do capacete.

Ferreira e colaboradores conseguiram reduzir em aproximadamente 2,5 °C a temperatura cerebral com uso de cateter nasofaríngeo<sup>59</sup>. Paiva e colaboradores reduziram em 4,4 °C, em uma hora, a temperatura cerebral usando também esse método<sup>60</sup>, valor esse superior ao que atingimos no nosso trabalho, no qual o uso exclusivo do cateter nasofaríngeo levou a um resfriamento de aproximadamente 2 °C.

Assim como na região cervical, fizemos o uso de gel de contato ao redor do balão nasofaríngeo para minimizar perdas de contato. No entanto, não conseguimos maior redução de temperatura.

Outro tópico a ser considerado na aplicabilidade clínica e escolha de métodos de resfriamento efetivos pode estar diretamente relacionado à sua seletividade, visto que a hipotermia sistêmica está relacionada a diversas complicações, como arritmias, coagulopatias, hiperglicemia, alterações hidroeletrólíticas, entre outros<sup>12</sup>. Polderman descreve que a hipotermia inicialmente induz um quadro de taquicardia sinusal e, subsequentemente, com uma maior redução da temperatura, há uma diminuição na frequência cardíaca<sup>11</sup>. Esse fato não foi observado em nosso estudo, onde a FC se manteve estável, com exceção do GN que sofreu um aumento estatisticamente significativo da FC quando comparada ao basal com 30 minutos e 60 minutos, apesar de a temperatura sistêmica ter se mantido em torno de 37 °C ao final do experimento. Polderman também relata que, mesmo em hipotermias leves, há uma diminuição em 25% do DC e um aumento da PVC<sup>11</sup>, o que também não foi observado no nosso estudo, visto que esses parâmetros hemodinâmicos não apresentaram diferença significativa em nenhum dos grupos e em nenhum dos momentos. Isso pode estar relacionado ao fato de que a hipotermia induzida no experimento foi seletiva e a hipotermia sistêmica, apesar de presente, não foi relevante o suficiente para alterar esses parâmetros.

Outro benefício da seletividade dos métodos de hipotermia é a supressão dos mecanismos compensatórios de geração de calor, como os tremores, que ocorrem em pacientes não submetidos à sedação. Durante a indução da hipotermia, o corpo utiliza de diversos mecanismos para gerar e manter o aquecimento, aumentando o tônus simpático, a vasoconstrição cutânea e utilizando do tremor para gerar calor<sup>12</sup>. Os tremores podem aumentar em 40% a 100% o consumo de oxigênio com consequentes efeitos adversos nos pacientes com injúrias neurológicas causadas por hipóxia<sup>12</sup>.

No entanto, não se deve deixar de mencionar que, segundo alguns autores, os benefícios da hipotermia não seriam temperatura-dependentes, sendo a hipotermia profunda não necessariamente mais benéfica que a hipotermia leve a moderada

(hipotermia leve: 34 °C a 35,9 °C, moderada: 32 °C a 33,9 °C, moderada-profunda: 30 °C a 31,9 °C e profunda: <30 °C)<sup>53</sup>. Ainda são necessários mais estudos para determinar se a hipotermia profunda realmente não é mais neuroprotetora que a hipotermia leve ou se, na verdade, os efeitos adversos secundários a ela limitariam seu uso na prática clínica. Caso esse segundo ponto seja comprovado, demonstraria ainda mais a necessidade dos métodos seletivos.<sup>4</sup>

Em relação às variáveis encefálicas, a PIC e pO<sub>2</sub> cerebral diminuíram tanto no uso do capacete quanto no método misto. Porém, a redução não foi estatisticamente significativa, provavelmente pelo insuficiente tamanho amostral para esse desfecho.

O presente estudo teve algumas limitações. Para reduzir o número de animais utilizados, o mesmo animal foi submetido aos três métodos de resfriamento subsequentemente, com reaquecimento ativo até a temperatura basal entre os períodos de indução de hipotermia. Não sabemos se esses processos podem ter alterado o padrão de redução da temperatura ou até mesmo a velocidade da redução. Em uma tentativa de anular possíveis vieses, foi feita randomização da ordem entre os grupos. Apesar de a escolha de utilizar poucos animais ser benéfica com relação aos custos do estudo e fazer com que um menor número de animais seja utilizado e sacrificado, uma maior amostragem animal poderia evitar possíveis erros secundários ao resfriamento e reaquecimentos subsequentes. O tempo de observação também foi curto, de apenas uma hora, e mais estudos para avaliar a manutenção da hipotermia se fazem necessários.

7

**Conclusão**

Assim, conclui-se que o modelo de hipotermia de associação do resfriamento pelo cateter nasofaríngeo e pelo capacete do presente estudo mostrou-se um método capaz de reduzir a temperatura de forma rápida, levando a uma hipotermia cerebral profunda e a uma hipotermia sistêmica leve, sem alterações importantes das variáveis hemodinâmicas, demonstrando sua segurança. Além disso, é um método factível na prática clínica, visto que não exige habilidades profissionais complexas para sua utilização, podendo ser aplicado em vários cenários.



1. Hu Z, Wang Z, Ren Z, Wu H, Zhang M, Zhang H, et al. Similar cerebral protective effectiveness of antegrade and retrograde cerebral perfusion combined with deep hypothermia circulatory arrest in aortic arch surgery: a meta-analysis and systematic review of 5060 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(2):544-60.
2. Berg KM, Soar J, Andersen LW, Böttiger BW, Cacciola S, Callaway CW, et al. Adult advanced life support: 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation.* 2020;142(16 Suppl 1):S92-139.
3. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD003311.
4. Karnatovskaia LV, Wartenberg KE, Freeman WD. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *Neurohospitalist.* 2014;4(3):153-63.
5. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(4):267-78.
6. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci.* 2019;13(586):1-11.
7. Kurisu K, Kim JY, You J, Yenari MA. Therapeutic hypothermia and neuroprotection in acute neurological disease. *Curr Med Chem.* 2019;26(29):5430-55.
8. Haldenwang PL, Bechtel M, Moustafine V, Buchwald D, Wippermann J, Wahlers T, et al. State of the art in neuroprotection during acute type A aortic dissection repair. *Perfusion.* 2012;27(2):119-26.
9. Koutsogiannidis CP, Charchanti A, Xanthos T, Ananiadou OG, Drossos GE, Johnson EO. Profound hypothermia provides neuroprotection following hypothermic circulatory arrest: ultrastructural observations. *Acta Med Int.* 2016;3(2):15-9.
10. Song SS, Lyden PD. Overview of therapeutic hypothermia. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(6):541-8.
11. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality - part 2: practical aspects and side effects. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):757-69.
12. Soleimanpour H, Rahmani F, Golzari SEJ, Safari S. Main complications of mild induced hypothermia after cardiac arrest: a review article. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6(1):1-8.

13. Wang H, Olivero W, Wang D, Lanzino G. Cold as a therapeutic agent. *Acta Neurochir.* 2006;148(5):565-70.
14. Gunn AJ, Laptook AR, Robertson NJ, Barks JD, Thoresen M, Wassink G, et al. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice. *Pediatr Res.* 2017;81(1):202-9.
15. Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995;7(2):139-47.
16. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(5):513-30.
17. Lee JE, Yoon YJ, Moseley ME, Yenari MA. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J Neurosurg.* 2005;103(2):289-97.
18. Liu L, Kim JY, Koike MA, Yoon YJ, Tang XN, Ma H, et al. FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke. *J Neurochem.* 2008;106(2):541-50.
19. Vosler PS, Logue ES, Repine MJ, Callaway CW. Delayed hypothermia preferentially increases expression of brain-derived neurotrophic factor exon III in rat hippocampus after asphyxial cardiac arrest. *Mol Brain Res.* 2005;135(1-2):21-9.
20. D'Cruz BJ, Ferting KC, Filiano A, Hicks SD, DeFranco DB, Callaway CW. Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22(7):843-51.
21. Boris-Moller F, Kamme F, Wieloch T. The effect of hypothermia on the expression of neurotrophin mRNA in the hippocampus following transient cerebral ischemia in the rat. *Mol Brain Res.* 1998;63(1):163-73.
22. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1-2):53-68.
23. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology.* 2001;95(2):531-43.
24. Chen RYZ, Chien S. Hemodynamic functions and blood viscosity in surface hypothermia. *Am J Physiol.* 1978;235(2):H136-43.
25. Kerenyi A, Kelen D, Faulkner SD, Bainbridge A, Chandrasekaran M, Cady EB, et al. Systemic effects of whole-body cooling to 35°C, 33.5°C, and 30°C in a piglet model of perinatal asphyxia: implications for therapeutic hypothermia. *Pediatr Res.* 2012;71(5):573-82.

26. Soleimanpour H, Rahmani F, Safari S, Golzari SE. Hypothermia after cardiac arrest as a novel approach to increase survival in cardiopulmonary cerebral resuscitation: a review. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(7):e17497.
27. Milanovic R, Husedzinovic S, Bradic N. Induced hypothermia after cardiopulmonary resuscitation: possible adverse effects. *Signa Vitae.* 2007;2(1):15-7.
28. Clifton GL, Allen S, Berry J, Koch SM. Systemic hypothermia in treatment of brain injury. *J Neurotrauma.* 1992;9 Suppl 2:S487-95.
29. Patt A, McCroskey BL, Moore EE. Hypothermia-induced coagulopathies in trauma. *Surg Clin North Am.* 1988;68(4):775-85.
30. Simbruner G, Haberl C, Harrison V, Linley L, Willeitner AE. Induced brain hypothermia in asphyxiated human newborn infants: a retrospective chart analysis of physiological and adverse effects. *Intensive Care Med.* 1999;25(10):1111-7.
31. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1209-15.
32. Lo L, Singer ST, Vichinsky E. Pancytopenia induced by hypothermia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(8):681-4.
33. Laupland KB, Zahar JR, Adrie C, Minet C, Vésin A, Goldgran-Toledano D, et al. Severe hypothermia increases the risk for intensive care unit-acquired infection. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1064-70.
34. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):397-403.
35. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(2):2.
36. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, Almeida MF, Fabres JW, Fawke J, et al. Neonatal life support 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation.* 2020;156:A156-87.
37. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2085-92.

38. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104(3):228-33.
39. Patel K, Hipskind JE, Akers SW. Cardiac Arrest (Nursing). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
40. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD004128.
41. Mody P, Kulkarni N, Khera R, Link MS. Targeted temperature management for cardiac arrest. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(3):272-8.
42. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):987-1048.
43. Dietrich WD, Bramlett H. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management for traumatic brain injury: experimental and clinical experience. *Brain Circ*. 2017;3(4):186-98.
44. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology*. 2018;134(Pt B):302-9.
45. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, Dippel DW. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(1):CD001247.
46. Leshnowar BG, Rangaraju S, Allen JW, Stringer AY, Gleason TG, Chen EP. Deep hypothermia with retrograde cerebral perfusion versus moderate hypothermia with antegrade cerebral perfusion for arch surgery. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(4):1104-10.
47. Galvin IM, Levy R, Boyd JG, Day AG, Wallace MC. Cooling for cerebral protection during brain surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006638.
48. Rees K, Beranek-Stanley M, Burke M, Ebrahim S. Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(1):CD002138.
49. Yan J, Fine J. Estimating equations for association structures. *Stat Med*. 2004;23(6):859-74.
50. Jafari M, Ansari-Pour N. Why, when and how to adjust your p values? *Cell J*. 2019;20(4):604-7.

51. Halekoh U, Højsgaard S, Yan J. The R Package geepack for generalized estimating equations. *J Stat Softw.* 2006;15(2):1–11.
52. Yan J. geepack: yet another package for generalized estimating equations. *R-News.* 2002;2/3:12-4.
53. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hyperthermia. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S186-202.
54. Choi JH, Pile-Spellman J. Selective brain hypothermia. *Handb Clin Neurol.* 2018;157:839-52.
55. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology.* 2004;63(2):312-7.
56. 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.
57. Besen BA, Gobatto AL, Melro LM, Maciel AT, Park M. Fluid and electrolyte overload in critically ill patients: an overview. *World J Crit Care Med.* 2015;4(2):116-29.
58. 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(2):272-7.
59. Ferreira RES, Paiva BLC, Freitas FGR, Machado FR, Silva GS, Raposo RM, et al. Efficacy and safety of a nasopharyngeal catheter for selective brain cooling in patients with traumatic brain injury: a prospective, non-randomized pilot study. *Neurocrit Care.* 2021;34(2):581-92.
60. Paiva BLC, Bor-Seng-Shu E, Silva E, Barreto ÍBM, Lima Oliveira M, Ferreira RES, et al. Inducing brain cooling without core temperature reduction in pigs using a novel nasopharyngeal method: an effectiveness and safety study. *Neurocrit Care.* 2020;32(2):564-74.
61. Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, White WD, Reves JG. Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. *J Clin Anesth.* 2001;13(4):301-5.



**Anexo 1 - Aprovação na Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEUA – FMUSP**



Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Avenida Dr. Arnaldo, 455  
Pacaembu – São Paulo – SP

**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**

Certificamos que a proposta intitulada “**Estudo da viabilidade de hipotermia cerebral profunda rapidamente induzida**” registrada com o nº **1553/2020**, sob a responsabilidade de **Matheus Fachini Vane**, apresentada pelo Departamento de Cirurgia - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Faculdade de Medicina da USP em 01/09/2020

Finalidade	( ) Ensino ( x ) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: 01-10-2020 Término: 01-10-2021
Espécie/linhagem/raça	Suíno
Nº de animais	<b>16</b>
Peso/Idade	3 meses
Sexo	machos
Origem	Granja RG

A CEUA FMUSP solicita que ao final da pesquisa seja enviado Relatório com todas as atividades.

Co-responsável: Sílvia de Andrade Toscano Mendes Moreira  
CEUA-FMUSP, 01 de setembro de 2020

Dr. Eduardo Pompeu  
Coordenador  
**Comissão de Ética no Uso de Animais**