



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Hipotermia terapêutica no doente neurológico agudo

Mestrado Integrado em Medicina

Dissertação | Revisão Bibliográfica

Estudante

Pedro José Silva Bem Gomes

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº aluno: 200901304

Endereço eletrónico: bem.pedro@gmail.com

Orientador

Mário Paulo Canastra Azevedo Maia

Grau Académico: Licenciado

Título Profissional: Professor associado convidado

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Resumo

O acidente vascular cerebral isquémico (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo, e o alteplase intravenoso é o único tratamento comprovadamente eficaz no quadro agudo. Alguns estudos sugerem existir benefício da hipotermia terapêutica nos doentes que sofrem um acidente vascular cerebral. Apesar de ser um tratamento promissor na prevenção de lesão neurológica secundária neste contexto, os seus benefícios são ainda controversos, pelo que esta estratégia está a ser alvo de numerosos estudos.

A sua utilidade na prática clínica é limitada pelas complicações da hipotermia sistémica, sendo que o arrefecimento cerebral seletivo é ainda uma técnica pouco estudada. Os avanços tecnológicos têm permitido que a hipotermia seja induzida rapidamente e o tratamento tem sido usado com segurança em pacientes com AVC, encorajando a investigação nesta área.

Nesta revisão, abordo a fisiopatologia do AVC, os mecanismos de proteção da hipotermia e diferentes métodos para atingir hipotermia terapêutica sistémica e seletiva.

O número de ensaios clínicos que avaliam os efeitos da hipotermia terapêutica seletiva em humanos é ainda limitado, tendo-se obtido resultados que se encontram aquém das expectativas. Os dados obtidos sugerem que a hipotermia terapêutica não melhora significativamente o prognóstico dos doentes pós-AVC e que pode mesmo conduzir a taxas de pneumonia superiores.

Estudos multicêntricos e randomizados com amostras de maior dimensão, que avaliam a hipotermia terapêutica combinada com terapias de reperfusão em AVC isquémico, estão atualmente em curso, podendo dar-nos as respostas que procuramos.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral isquémico; hipotermia terapêutica; Hipotermia seletiva; neuroprotecção; lesão cerebral; mecanismo; neurofisiologia.

Abstract

Stroke is one of the leading causes of death and disability around the world, and intravenous alteplase is the only proven effective treatment in the acute setting. However, whether therapeutic hypothermia benefits these patients remains controversial. It is a promising treatment to prevent secondary neurologic injury and is one of the most extensively studied and powerful therapeutic strategies in acute ischemic stroke. Its clinical usefulness is limited by systemic complications of global hypothermia and selective brain cooling remains a largely uninvestigated application. Technological advances have allowed hypothermia to be induced rapidly, and the treatment has been used safely in acute stroke patients.

The pathophysiology of the stroke, the protective mechanisms of hypothermia and different techniques to achieve systemic and selective therapeutic hypothermia are reviewed.

There are only a few human trials that study the effects of selective therapeutic hypothermia and some of these results have proven to be disappointing. These limited data suggest that therapeutic hypothermia does not significantly improve stroke outcomes and may even lead to higher rates of pneumonia.

Multicenter randomized trials with larger samples assessing therapeutic hypothermia combined with reperfusion therapies in acute ischemic stroke are ongoing and may give us the answers we are looking for.

Key-words: ischaemic stroke; therapeutic hypothermia; selective hypothermia; neuroprotection; brain damage; mechanism; neurophysiology.

Conteúdos:

Introdução:	1
Material e Métodos	2
Fisiopatologia do AVC	3
Mecanismos de atuação da hipotermia	5
Técnicas combinadas de Hipotermia	8
Técnicas de Hipotermia Seletiva	9
Estudos e dados clínicos até à data	16
Estudos em desenvolvimento	18
Desafios	19
Conclusões	20
Bibliografia	21

Introdução:

O acidente vascular cerebral (AVC) é 3ª principal causa de morte e a 1ª causa de incapacidade em adultos no mundo (1). Atualmente, as estratégias adotadas para o seu tratamento centram-se na trombólise e na terapia anti-plaquetária. O grande problema é que estas abordagens apenas mostraram ser eficazes durante uma curta janela de ação (3h-4.5h) e têm um risco acrescido de hemorragia intracraniana, fazendo com que menos de 10% dos doentes possam beneficiar deste tratamento (2–5). Assim sendo, é essencial que se disponibilize uma alternativa que seja segura e eficaz.

O normal funcionamento corporal depende da sua capacidade de manter a homeostasia térmica. Os processos de termorregulação ocorrem em três fases: sensitiva térmica aferente, regulação central e a resposta eferente. A exposição ao frio induz respostas termorreguladoras, incluindo vasoconstrição periférica, tremores e mudanças do comportamento. As alterações da temperatura corporal, associadas a uma termorregulação ineficaz, diminuição da produção de calor e aumento da perda de calor, podem levar à hipotermia.

A hipotermia é definida como uma temperatura nuclear corporal inferior a 35°C, podendo ser classificada em diferentes estádios (leve, moderada ou severa), consoante os seus valores – não sendo estes universais. Sabe-se que a diminuição da temperatura corporal interrompe os processos fisiológicos a nível molecular, celular e sistémico. Contudo, quando aplicada a cardio e neurocirurgias, a hipotermia pode reduzir o risco de lesão isquémica cerebral ou cardíaca pela diminuição da entrega de oxigénio aos tecidos.

A hipotermia terapêutica tem sido matéria de estudo da medicina moderna desde os anos 40. Evidências laboratoriais significativas em animais e estudos nas ciências básicas suportam a eficácia da hipotermia na preservação da função neurológica. A neuroproteção via hipotermia foi eficazmente implementada no tratamento pós-ataque cardíaco e na encefalopatia hipóxico-isquémica em recém-nascidos.

Numerosos estudos já demonstraram o efeito neuroprotetor que a hipotermia pode exercer. Ainda, ensaios clínicos randomizados, o “*gold standard*” para a análise dos estudos clínicos, concluíram que a hipotermia induzida é segura e praticável em doentes pós-AVC (2).

Porém, importa referir que um conjunto de estudos clínicos sobre lesão traumática cerebral, AVC, *bypass* cardiopulmonar e aneurisma intracraniano não comprovaram o papel clínico da

hipotermia terapêutica, apesar da evidência laboratorial significativa que suporta o seu papel na neuroproteção.

Assim sendo, ainda não existe evidência clínica que demonstre de modo conclusivo se o arrefecimento dos doentes pós-AVC isquêmico melhora ou não o prognóstico dos doentes a longo prazo, sendo este avaliado pela redução da taxa de mortalidade e incapacidade. A hipotermia terapêutica pode reduzir o dano e potencialmente melhorar o prognóstico dos doentes. O arrefecimento cerebral seletivo atua no local da lesão e pode ter menos efeitos secundários que o arrefecimento sistêmico, mas a evidência atual não é clara.

O objetivo da presente revisão bibliográfica é discutir a fisiopatologia do AVC, os mecanismos propostos para atuação da hipotermia no AVC isquêmico e rever as evidências pré-clínicas do papel deste tratamento na isquemia focal. Pretendo também reunir os resultados de estudos clínicos recentes sobre a hipotermia terapêutica, de modo a discutir a pertinência desta terapia no tratamento do AVC isquêmico.

Material e Métodos

A bibliografia utilizada para esta revisão foi obtida após pesquisa em bases de dados eletrônicas, como *MEDLINE-PubMed*, jornais e revistas médicas. A pesquisa foi feita com as palavras-chave desta revisão (na língua inglesa), entre setembro de 2014 e abril de 2015. Dos artigos encontrados, a seleção foi elaborada com base no ano de publicação (de preferência após ano de 2000), na sua pertinência para esta revisão e no título e/ou resumo. Após esta seleção, foram também consultados alguns dos artigos mencionados nas referências bibliográficas dos artigos primeiramente selecionados.

Fisiopatologia do AVC

A cascata inflamatória, que surge no seguimento de um AVC, é um processo bastante complexo e, apesar da sua descrição detalhada não ser o objetivo desta revisão, é importante salientar os seus mecanismos mais importantes.

Em condições normais, o fluxo sanguíneo é mantido dentro de determinados valores de pressão de perfusão, através da autorregulação cerebral. Este mecanismo de autorregulação ainda não está ainda completamente esclarecido, mas as evidências sugerem que o músculo liso responde diretamente a alterações da pressão de perfusão, havendo vasoconstrição quando há um aumento da pressão de perfusão, e dilatação em caso de diminuição da pressão.

Estas alterações do fluxo provocam também outras alterações fisiológicas. Perante diminuição do fluxo sanguíneo, ocorre dilatação dos vasos pela libertação de substâncias vasoativas (por moléculas ainda não identificadas), bem como uma libertação endotelial de óxido nítrico que aparenta ter um papel preponderante na autorregulação.

A autorregulação cerebral atua entre os 60-150mmHg (podendo variar de pessoa para pessoa), não conseguindo compensar quando os valores de pressão de perfusão cerebral se encontram fora desse intervalo.

Assim sendo, no dia-a-dia o nosso organismo consegue manter o fluxo sanguíneo dentro destes valores, de modo a evitar a lesão cerebral.

Durante o AVC isquémico, ocorre oclusão de um vaso sanguíneo, o que leva a uma diminuição da pressão de perfusão e, por sua vez, a uma dilatação dos vasos sanguíneos como mecanismo de *feedback*, para tentar compensar e aumentar o fluxo sanguíneo (6–8).

Inicialmente esta redução do fluxo leva ao aumento compensatório da fração de extração de O₂, no sentido de manter os níveis de oxigenação cerebral. Quando este mecanismo inicial deixa de ser eficaz e ocorre uma redução do fluxo sanguíneo cerebral ainda mais acentuada, outros mecanismos tentam preservar a função cerebral.

Nos indivíduos hipertensos esta autorregulação sofreu adaptação, ocorrendo em valores de pressão arterial mais elevados. A redução da pressão sanguínea para valores normais pode eventualmente exacerbar o distúrbio da autorregulação que ocorre durante o AVC isquémico e levar a uma maior diminuição do fluxo sanguíneo cerebral.

O cérebro humano é extremamente sensível e suscetível à isquemia, mesmo que esta seja de curta duração. Isto torna-se problemático, pois é um órgão sem quaisquer reservas energéticas,

dependendo a 100% do fluxo sanguíneo. Assim sendo, durante o AVC isquêmico o cérebro fica privado de O₂ e glucose.

Na sua maioria, os AVCs são focais, ou seja, envolvem apenas a obstrução de um único vaso principal e seus ramos, afetando principalmente a região circundante destes vasos. A região que circunda o vaso é, portanto, a mais afetada, sendo as células danificadas irreversivelmente e ocorrendo necrose se a isquemia for longa o suficiente. À medida que nos afastamos do vaso afetado, as células podem receber pequenas quantidades de oxigênio e glucose por difusão dos vasos colaterais. Estas células não morrem imediatamente e têm potencial de recuperação, caso o fluxo cerebral seja restaurado atempadamente. A zona central do tecido destinado a sofrer necrose, ou o tecido composto por células já mortas é denominado por enfarte. A região de células que é afetada mas ainda com potencial de recuperação denomina-se de penumbra.

A isquemia cerebral evolui para morte celular através de uma cascata de eventos que engloba a depleção de ATP, alterações nas concentrações iônicas de Na²⁺, K⁺ e Ca²⁺, acidose com aumento do ácido láctico, acumulação de radicais livres de oxigênio, excitotoxicidade, acumulação intracelular de água e ativação de processos proteolíticos (9,10).

Estudos realizados no final da década de 90 mostraram que, após um AVC isquêmico na artéria cerebral média, a temperatura intracerebral é superior à corporal. Verificou-se que dentro do próprio parênquima cerebral havia um gradiente de temperatura, constatando que nos ventrículos a temperatura seria superior à da superfície cortical. Rumana *et al.* (11) observaram um aumento médio de 2°C na temperatura cerebral em comparação com a corporal enquanto no estudo de Schwab *et al.* (12) verificou-se um aumento médio de pelo menos 1°C.

Mecanismos de atuação da hipotermia

Estudos demonstraram que o decréscimo da temperatura cerebral provoca alterações nas lesões no cérebro durante o processo isquémico (13,14). Observações iniciais mostraram que a temperatura exerce efeito no metabolismo em situações de isquemia. Alguns marcadores do metabolismo cerebral, tais como a taxa metabólica de glucose e oxigénio cerebral, apresentam uma diminuição de 5-7% por cada redução de 1°C na temperatura corporal durante o arrefecimento (15,16).

Assim, numa fase aguda, esta diminuição do metabolismo cerebral traduz-se por uma redução mais lenta do ATP, resultando numa melhoria do equilíbrio ácido-base no cérebro e numa utilização otimizada do ATP. A diminuição do metabolismo cerebral consegue-se através da diminuição da necessidade de consumo de oxigénio (17), preservação do ATP e reservas energéticas, e com o evitar da produção de lactato e conseqüente acidose (18).

O fluxo cerebral diminui proporcionalmente com o consumo de oxigénio cerebral durante a hipotermia, sugerindo a preservação da autorregulação cerebral (17). O maior efeito protetor da hipotermia no fluxo cerebral aparenta ser a diminuição da hiperemia que se segue à reperfusão (17). Também se crê que a hipotermia possa melhorar a utilização da glucose no cérebro.

Numa fase subaguda, mecanismos de lesão secundários, tais como a reperfusão com aparecimento de radicais reativos de oxigénio, inflamação e apoptose celular tomam lugar e levam a que haja uma disrupção da barreira hemato-encefálica e conseqüente formação de edema (19). A reperfusão que ocorre após a isquemia conduz à libertação dos radicais reativos de oxigénio, atuando a hipotermia no sentido de bloquear esta resposta, permitindo aos neurónios manter a sua viabilidade (20).

A inflamação observada nos doentes após lesão cerebral deve-se a uma resposta fisiológica que tem o objetivo de reparar as lesões nos tecidos afetados e defendê-lo de agentes patogénicos. Contudo, é facilmente compreensível que esta resposta tanto pode ser benéfica para o doente como pode ser prejudicial principalmente nas fases subaguda e crónica) (21). A resposta inflamatória que se segue à lesão cerebral compreende uma componente celular, na qual há a ativação das células de glia, microglia e astrócitos, bem como a infiltração de leucócitos (22). A inflamação é exacerbada pela libertação de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas (IL) 1, IL-6, IL-18, pelo fator α de necrose tumoral, ativação do complemento e estimulação de neutrófilos (23).

Foi comprovado que a hipotermia consegue atenuar esta resposta inflamatória através da diminuição da ativação da microglia e astrócitos, assim como pela diminuição da expressão de citocinas inflamatórias, moléculas endoteliais, neutrófilos e infiltração de monócitos (16,24).

Este efeito da hipotermia na inflamação é bastante complexo e aparentemente envolve a inibição de fatores anti-inflamatórios (diminuição dos níveis de IL-10, TGF- β), para além dos pró-inflamatórios (25). Ainda assim, a hipotermia tem um efeito predominantemente supressor na inflamação.

Para além das lesões observadas após a reperfusão e derivadas da inflamação, os neurónios podem recuperar, entrar em processo necrótico ou seguir um caminho programado de morte celular – apoptose (20). Este processo é mediado pela disfunção mitocondrial e pela libertação de proteínas reguladoras que tanto podem iniciar ou inibir as reações apoptóticas (26,27). A hipotermia atenua a libertação de mediadores pro-apoptóticos, ativa cascatas anti-apoptose e aumenta a expressão da p53, de modo a promover a recuperação celular (26).

Um dos efeitos mais importantes e promissores da hipotermia é a preservação da barreira hemato-encefálica após os efeitos nefastos da reperfusão pós-isquemia, lesão traumática ou administração de manitol (16). Isto ocorre principalmente devido ao facto de prevenir a ativação de metaloproteinases que degradariam a matriz extracelular, e aumentar a expressão de inibidores endógenos de metaloproteinases (19). Adicionalmente, o aumento da permeabilidade vascular das células endoteliais cerebrais, que ocorre devido à libertação de óxido nítrico (NO), é atenuado pela hipotermia, pois diminui a necessidade de síntese de NO neuronal (16,28) e suprime a expressão de aquaporinas-4 (19).

Assim, na fase subaguda pós-AVC, a hipotermia atua através de diversos mecanismos, tendo um efeito protetor contra o edema cerebral causado pela perda da integridade da barreira hemato-encefálica, evitando assim o aumento da pressão intra-craniana (ICP) (19).

Numa fase crónica, os efeitos protetores da hipotermia são menos evidentes. Os resultados sobre o efeito na gliogénese nos estudos realizados até à data foram inconclusivos, sendo atualmente uma área de grande investigação (19).

Estudos recentes (29) investigaram a associação entre a temperatura cerebral pós-AVC e a temperatura corporal. Conclui-se que nesta situação a temperatura cerebral é superior à corporal e que este aumento da temperatura cerebral num cérebro isquémico reflete a responder tecidular à isquémica.

Concluindo, a hipotermia exerce um efeito protetor sobre uma variedade de mecanismos que ocorrem após a isquemia e reperfusão cerebral, que são prejudiciais para o doente pós-AVC. Inicialmente, a hipotermia diminui o metabolismo cerebral, a lesão mitocondrial, a disfunção iônica e a excitotoxicidade (16). Posteriormente, atenua a lesão de reperfusão, a produção de radicais reativos de O₂, a inflamação, a apoptose, a permeabilidade da barreira hemato-encefálica e a formação de edema (16). Para além destes efeitos comprovados, a hipotermia também aparenta exercer um papel importante na regeneração e reparação do circuito neuronal (19).

Técnicas combinadas de Hipotermia

Hipotermia terapêutica com alteplase intravenoso

Os efeitos neuroprotetores da hipotermia seletiva, evidenciados em estudos de oclusão temporária da artéria cerebral média, atraíram muita atenção devido ao seu potencial efeito, juntamente com a terapêutica fibrinolítica. Consequentemente, passou-se de estudos que procuravam demonstrar a viabilidade dos tratamentos, para ensaios clínicos que pretendiam comprovar e melhorar a sua eficácia.

Kollmar *et al.* investigaram a combinação da hipotermia terapêutica com alteplase intravenoso em 60 ratos, avaliando os resultados através de ressonância magnética. Os ratos apresentavam oclusão embólica da artéria cerebral média, tendo sido aleatoriamente distribuídos por 6 grupos que foram submetidos a diferentes combinações de procedimentos terapêuticos (fibrinólise e/ou hipotermia terapêutica), em momentos diferentes. Os resultados mostraram que todos os animais sujeitos à hipotermia terapêutica sobreviveram em comparação com apenas 40% do grupo de controlo, havendo tendência para uma maior taxa de sobrevivência nos ratos submetidos a terapia combinada de hipotermia com trombólise. Os resultados também mostraram que a fibrinólise melhorava a perfusão cerebral, e que a hipotermia terapêutica aparentava não interferir com a atividade enzimática do alteplase intravenoso, já que as imagens de perfusão dos ratos submetidos a fibrinólise isolada eram semelhantes aos da terapia combinada, sem registo de complicações hemorrágicas.

Hipotermia terapêutica com cafeinol

O cafeinol (cafeína + etanol) também foi estudado pelas suas propriedades neuroprotetoras. Showed *et al.* mostraram que uma combinação de cafeína e etanol a 10% reduzia as zonas de enfarte em 83% na isquemia focal transitória num modelo de rato. Importa salientar que quando o tratamento com cafeinol era iniciado 120 minutos após a instalação da isquemia, a diminuição da zona de enfarte era estatisticamente significativa, em comparação com os controlos. Num estudo de follow-up, Aronowski *et al.* investigaram a interação da hipotermia com o alteplase intravenoso. Os resultados demonstraram que esta combinação estava associada a uma diminuição estatisticamente significativa do volume de enfarte, comparativamente ao grupo de controlo. Esta combinação apresentou melhores resultados do que qualquer um dos tratamentos

individualmente. Para além disso, este estudo não mostrou que o cafeinol aumentasse a incidência de hemorragia em animais tratados com alteplase.

Técnicas de Hipotermia Seletiva

A hipotermia seletiva, que foi uma área de grande investigação até aos anos 60, altura em que emergiu o *bypass* cardiopulmonar, ressurge agora como uma potencial solução aos obstáculos logísticos e complicações secundárias à hipotermia sistémica (30). Embora existam diversos métodos descritos de arrefecimento do sistema nervoso central, poucos foram devidamente testados na prática clínica (30). A escassez de opções terapêuticas em muitas lesões neurológicas, levantou a hipótese de que os benefícios encontrados laboratorialmente e em modelos animais seriam vantajosos também em humanos. Deste modo a hipotermia terapêutica oferece uma modalidade promissora para aplicar os potenciais benefícios da hipotermia terapêutica na área clínica.

Não - Invasivas

Arrefecimento das vias aéreas superiores

O papel principal da hipotermia terapêutica sistémica depois da paragem cardíaca está bem estabelecido (28,29). No entanto, as técnicas de arrefecimento ainda carecem de otimização. Em estudos que definiram a eficácia da hipotermia terapêutica após paragem cardíaca, o arrefecimento sistémico iniciou-se após o retorno espontâneo da circulação, estando associado a melhor prognóstico neurológico. Por outro lado, alguns estudos animais mostraram que o arrefecimento precoce e durante a paragem estão associados a melhores resultados e diminuição da lesão de reperfusão. (31–33).

Nos últimos anos, a técnica de arrefecimento por evaporação transnasal emergiu como uma potencial solução quando o arrefecimento corporal é demasiado lento. Nesta técnica, uma mistura composta por um líquido refrigerante e oxigénio é pulverizada na nasofaringe, sofrendo uma rápida evaporação sob a administração de oxigénio em alta pressão (34). Este dispositivo é portátil e resulta num rápido arrefecimento da nasofaringe e do cérebro. Em modelos animais, o dispositivo foi administrado durante a paragem cardíaca, verificando-se uma maior probabilidade de retorno espontâneo da circulação e melhores resultados neurológicos, quando em comparação

com o arrefecimento sistémico (35). Apesar destes estudos, ainda não há evidência clínica suficiente da sua eficácia em humanos.

Para além do método via evaporação, o arrefecimento por contacto direto da nasofaringe também foi investigado no âmbito da hipotermia seletiva. Por exemplo, em ratos experimentou-se o arrefecimento, quer pela passagem de água fria (36), quer de cloreto de sódio arrefecido (37) pela nasofaringe. Outros tentaram aplicar estes mesmos princípios a modelos de animais de maiores dimensões (porcos) (38). Em todos eles se conseguiu uma diminuição da temperatura cerebral. Outros três estudos (39–41) aplicaram gás em alta pressão nas vias aéreas superiores, não se tendo observado, no entanto, alteração significativa da temperatura subdural e do parênquima cerebral.

Arrefecimento de superfície por contacto direto

Estudos sobre o arrefecimento do cérebro via correntes de convecção do ar tiveram resultados pouco impressionantes, sendo a técnica aplicada através de um capacete de arrefecimento.

Tooley *et al.* (42) investigaram o papel deste dispositivo em alcançar a hipotermia seletiva em oito porcos recém-nascidos com lesão hipóxica-isquémica. Os autores procuraram testar a eficácia deste procedimento em alcançar a hipotermia cerebral seletiva enquanto se manteve a temperatura nuclear corporal. Conseguiram atingir uma temperatura cerebral profunda de 31.4°C. Também observaram que a temperatura do escalpe não se correlacionava com a temperatura cerebral profunda. Este facto levantou então a questão da viabilidade das conclusões de outros estudos que apenas utilizaram temperaturas medidas externamente.

Uma técnica similar de hipotermia terapêutica seletiva foi empregue num estudo randomizado (43) em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquémica. Apesar deste estudo ter tido resultados encorajadores, estes não podem ser generalizados à população humana adulta, dada a anatomia e dinâmica cerebral própria dos recém-nascidos.

Harris *et al.* realizaram um estudo randomizado em que utilizaram este mesmo dispositivo em adultos que haviam sofrido uma lesão traumática cerebral. Apesar de este estudo não ter sido realizado para detetar alterações na taxa de mortalidade, é de salientar que este dispositivo aplicado externamente não produziu diferenças significativas em gradientes locais de temperatura.

Qiu *et al.*(44) realizaram um estudo em que procuraram aumentar a amostra, tendo utilizado não só um capacete para aplicar o arrefecimento, mas também um colar. Obtiveram resultados muito favoráveis e foram capazes de alcançar e manter uma hipotermia com temperaturas no parênquima cerebral de 33-35°C, durante 3 dias de tratamento. Contudo, no *follow-up* de 6 meses, não se observaram diferenças significativas entre o grupo de doentes tratados e o grupo de controlo.

Arrefecimento por contacto direto após hemicraniectomia

A remoção do osso e da dura-máter facilita a transferência de calor do parênquima cerebral, permitindo um arrefecimento mais eficaz. Como exemplo, um estudo realizado por Prandini *et al.* (45) num modelo animal (coelho), com oclusão da artéria cerebral média, demonstrou que a hipotermia induzida após hemicraniectomia reduziu a área de enfarte. Forte *et al.* realizaram outro estudo, desta vez em humanos submetidos a hemicraniectomia, obtendo resultados bastante satisfatórios, tendo obtido uma redução da temperatura cerebral de 37.1°C para 35.2°C, utilizando apenas gelo na região da hemicraniectomia. Para além disso, este arrefecimento local induziu uma diminuição da pressão intracraniana (PIC) de 28mmHg para 13mmHg.

Invasivas

Em contraste com os métodos não-invasivos, os invasivos têm sido alvo de um menor número de estudos em humanos. Para melhor os descrever, decidi dividir as técnicas usadas de acordo com o seu mecanismo, separando as que induzem o arrefecimento através da vasculatura cerebral, e as que utilizam a condução e transferência de calor dos diferentes compartimentos intracranianos.

-Via vascular de arrefecimento cerebral

Este método é uma alternativa muito atraente e com muito potencial para atingir a hipotermia seletiva cerebral, devido à elevada densidade e distribuição dos vasos sanguíneos. Os esforços têm-se centrado na injeção de cloreto de sódio arrefecido ou de sangue na porção extracraniana da artéria carótida interna. Depois deste passo, o líquido inserido atingirá as restantes zonas cerebrais, dependendo para isso da circulação colateral das artérias comunicantes

do Polígono de Willis. Também existem técnicas de perfusão venosa retrógrada e arrefecimento extraluminal da artéria carótida extracraniana.

Perfusão antrógrada cerebral extraluminal

Wei *et al.* (46) utilizaram na sua investigação uma pequena braçadeira com água fria em circulação, que envolvia a carótida comum, de modo a induzir hipotermia seletiva em ambos os hemisférios cerebrais de um rato. Foram registadas as temperaturas intraparenquimatosas. A aplicação deste método durante 90 minutos, iniciado 30 minutos após a oclusão da artéria cerebral média, obteve resultados muito positivos, uma diminuição da área de enfarte nas 24 horas pós-isquemia.

Perfusão antrógrada cerebral intraluminal

Cheng *et al.* (47) usaram um rato como modelo no seu estudo. Este demonstrou que a infusão local de uma solução arrefecida na artéria podia diminuir a área de enfarte em ratos sujeitos a distúrbios hipóxicos-isquémicos. Schwartz *et al.* (48) estenderam estes resultados a outro modelo animal – o babuíno. Neimark *et al.* criaram um método de arrefecimento quantitativo e avaliaram as variações teóricas da temperatura em resposta à infusão de cloreto de sódio arrefecido, ao capacete de arrefecimento individualmente ou à combinação de ambas as técnicas. Os autores confirmaram a incapacidade dos capacetes de arrefecimento conseguirem isoladamente atingir temperaturas suficientemente baixas no parênquima cerebral profundo, um achado que é corroborado pela pesquisa anteriormente discutida.

Arrefecimento venoso jugular retrógrado

Esta técnica foi extrapolada das cirurgias cardíacas experimentais com perfusão cerebral retrógrada. Wen *et al.* (49) aplicaram uma infusão retrógrada de cloreto de sódio a 4°C na veia jugular externa, de modo a induzir um arrefecimento cerebral seletivo. No rato, este método produziu uma diminuição imediata da temperatura intraparenquimatosas, de 35.5°C para 34.5°C, a qual se manteve durante 20 minutos.

O arrefecimento cerebral seletivo através dos vasos sanguíneos cerebrais mostrou ser eficaz em muitos modelos experimentais. É possível obter um arrefecimento bi-hemisférico usando apenas técnicas de arrefecimento unilaterais. A maior limitação deste método é o risco de lesão vascular e a consequente isquemia associada à punção direta da carótida. Variações comuns do Polígono de Willis podem limitar a capacidade de arrefecer várias distribuições vasculares. Por

fim, em situações onde a perfusão cerebral está comprometida, localmente como no AVC isquémico ou globalmente como na lesão traumática cerebral, esta estratégia de arrefecimento seria menos eficaz. As diferenças da anatomia vascular nos diferentes animais podem limitar a generalização dos resultados destes estudos para a população humana.

- Arrefecimento compartimentado

Os diferentes compartimentos intracranianos são comumente utilizados na prática clínica por métodos minimamente invasivos para monitorização da pressão intracraniana e drenagem de líquido cefalorraquidiano. O arrefecimento cerebral seletivo pode então ser alcançado por técnicas de condução e convecção de energia que utilizem estes mesmos compartimentos. Destes podemos destacar os espaços subdural, dural, subaracnoideu e intraventricular.

Arrefecimento epidural

Cheng *et al.* (50) utilizaram uma irrigação epidural contínua com cloreto de sódio, administrado por orifícios de trepanação, de modo a arrefecer o cérebro por convecção. Após apenas 5 minutos do início do procedimento, conseguiram um arrefecimento de diferentes regiões cerebrais que se manteve por 6 horas. As temperaturas cerebrais mais distantes do local onde foi feita a infusão não foram registadas. King *et al.* (51) avaliaram o efeito na temperatura cerebral de um dispositivo específico (ChillerPad) que foi aplicado no espaço dural de um primata não-humano com lesão traumática cerebral. Conseguiram um rápido arrefecimento da superfície cortical, em comparação com um arrefecimento consideravelmente menor no parênquima cerebral mais profundo. Este arrefecimento rapidamente desapareceu nas regiões mais afastadas do dispositivo.

Arrefecimento subdural

Através de um estudo realizado em gatos, Noguchi *et al.* (52) induziram arrefecimento cerebral local pela infusão no espaço subdural de cloreto de sódio a 20°C via orifício de trepanação no parietal e drenagem por orbitotomia. Os resultados mostraram um arrefecimento do parênquima cerebral (33°C a 5mm de profundidade) e do parênquima mais profundo (35°C a 15mm de profundidade), tendo-se mantido a temperatura corporal nos 37°C (temperatura retal). Este modo de hipotermia cerebral seletiva diminuiu também o edema cortical e permitiu

potenciais melhorias somatossensitivas a longo prazo, em comparação com o grupo de controlo, numa situação de isquemia induzida por oclusão da artéria cerebral média.

Arrefecimento subaracnoideu

Existe apenas um estudo datado de 1970 sobre esta técnica, realizado por Sourek e Tranvnicek (53), em que 23 doentes com epilepsia refratária foram submetidos a uma infusão subaracnoidea de cloreto de sódio a 0°C, por cateter. Apesar de alguns resultados serem relativamente promissores, os autores não registaram o local exato onde foram medidas as temperaturas, nem as avaliaram em pontos mais distantes do cérebro, pelo que se torna difícil validar estas conclusões.

Lavagem direta intraoperatória

Mais recentemente Prandini *et al.* utilizaram a lavagem direta intraoperatória a frio para induzir hipotermia subcortical local, em pacientes sujeitos a cirurgia de aneurisma da artéria cerebral média. Em todos os 68 doentes submetidas a esta técnica, os autores demonstraram convincentemente a sua eficácia para alcançar a hipotermia local, enquanto se manteve a normotermia sistémica. Para além disso, também conseguiram mostrar a eficácia deste procedimento, pois não se verificaram ruturas intraoperatórias, nem qualquer declínio neurológico pós-operatório.

Arrefecimento intraventricular

Nas décadas de 1960 e 1970 realizaram-se uma série de tentativas de indução de hipotermia cerebral seletiva, através da infusão intraventricular de fluidos arrefecidos.

Costal *et al.* (54) realizaram um estudo com 20 cães que foram submetidos a um arrefecimento intraventricular. Demonstraram que conseguiam manter uma temperatura do parênquima cerebral bastante baixa, até aos 13°C. Também constataram o gradiente de temperatura entre os compartimentos supra e infra-tentoriais, através da comparação das medições no parênquima cerebelar e cerebral durante o fluxo dos fluidos do ventrículo lateral para a cisterna magna e do ventrículo ipsilateral para o contralateral. Muitos dos cães apresentaram evidência de arrefecimento sistémico e de hipotermia cerebral, sendo, contudo, evidente o gradiente córtico-sistémico. Algumas complicações, incluindo mortes, foram registadas, quando houve obstrução do líquido cefalorraquidiano durante a infusão.

Tokuoka *et al.* (55) registraram resultados semelhantes num outro estudo, composto também por 20 cães submetidos a arrefecimento intraventricular. Realizaram ainda esta experiência em 3 doentes psiquiátricos, cuja infusão intraventricular foi feita com recurso a cloreto de sódio a 8°C. Não se registaram complicações, tendo-se observado uma melhoria dos estados psiquiátricos, em consequência do arrefecimento (um “tornou-se dócil” e os outros dois “atenuaram os ataques violentos”).

As estratégias de arrefecimento compartimentado mostraram ser eficazes em numerosos modelos animais. Estes resultados podem ser facilmente aplicáveis à população humana. Enquanto eficazes no arrefecimento local do cérebro, o arrefecimento epidural pode-se restringir a regiões isoladas do cérebro, em virtude das aderências epidurais ao crânio. O arrefecimento subdural oferece uma estratégia que pode afetar uma área cerebral maior do que a técnica anterior. Contudo, importa referir que este procedimento atua principalmente na superfície cortical. Para além disso, o arrefecimento subaracnoideu pode ter um impacto global na vasculatura deste mesmo espaço. O arrefecimento intraventricular pode provocar uma diminuição acentuada na temperatura cerebral, porém também acarreta um maior risco iatrogénico de hidrocefalia. As estratégias de arrefecimento compartimentado estão associadas a um risco acrescido de infeção e de hemorragia intracraniana.

As técnicas de arrefecimento compartimentado mostraram ser eficazes em muitos modelos animais. Estes mesmos procedimentos poderiam, de certo modo, ser facilmente aplicados à população humana. Enquanto é eficaz no arrefecimento local do cérebro, as técnicas de arrefecimento epidural podem restringir-se a áreas limitadas do cérebro, graças às adesões epidurais ao crânio. O arrefecimento subdural é uma estratégia que pode permitir alcançar uma maior área do cérebro do que o epidural. O arrefecimento subaracnoideu arrefece mais diretamente o córtex cerebral. Adicionalmente, esta abordagem pode afetar globalmente a vasculatura cerebral que reside neste espaço. As técnicas de arrefecimento intraventricular podem provocar reduções marcadas da temperatura cerebral, porém também acarretam o risco de hidrocefalia. O arrefecimento compartimentado tem ainda risco acrescido de infeção e de hemorragia intracraniana.

Estudos e dados clínicos até à data

São muitos os estudos de investigação que têm sido publicados sobre o uso da hipotermia numa situação pós-AVC. Uma associação entre temperatura corporal, extensão do AVC, volume do enfarte e prognóstico clínico foi reconhecida.

Em norma, os estudos realizados (quase sempre em ratos) procuravam testar a eficácia da hipotermia em duas situações específicas: oclusão temporária da artéria cerebral média ou então a sua oclusão permanente. Na oclusão temporária, os variados estudos (56–58) apenas variavam no momento em que se aplicava a hipotermia e na temperatura a atingir. Os resultados pareceram mostrar que a hipotermia terapêutica entre os 33°C e 35°C era eficaz na redução do volume do enfarte e que quanto mais cedo o início do tratamento, melhor seria o prognóstico quer a nível clínico quer a nível radiográfico. Contudo o grau de melhoria variava consoante o indivíduo estudado e a rapidez com que se iniciava a hipotermia (59). Na oclusão permanente, os autores assumiram a hipótese que mesma nesta situação a hipotermia seria responsável por uma diminuição da área de enfarte. Para além disso, todos os ratos que iniciaram a hipotermia no período de uma hora após a instalação da oclusão apresentaram melhores resultados. Todavia, na prática clínica, isto pode ser difícil de se aplicar, pois apenas uma pequena percentagem dos doentes procura apoio médico neste intervalo de tempo.

Diversos estudos (60–62) mostraram que existe uma associação entre o aumento da temperatura corporal e o pior prognóstico nos doentes com AVC isquémico, sugerindo que o controlo da temperatura corporal poderia ser benéfico para estes doentes. Sendo este facto também muito pertinente dado que tanto a cascata da coagulação e a trombólise podem ser influenciadas pela temperatura.

Através da realização de uma meta-análise (63), que reuniu os resultados de 101 publicações integrais, os autores concluíram que na isquemia cerebral focal a aplicação de hipotermia terapêutica levava a prognóstico mais favorável e a resultados mais promissores com uma diminuição da área de enfarte em 44%. Em humanos, um estudo observacional indicou que, quanto maior a temperatura do doente aquando da sua admissão por AVC isquémico, pior seria o seu prognóstico. Por cada 1°C de aumento da sua temperatura corporal, também aumentaria o risco relativo de pior prognóstico (60). Por outro lado, estudos clínicos também mostraram que a hipotermia moderada poderia melhorar os resultados em doentes pós-AVC isquémico (12).

Outros estudos demonstraram que a hipotermia terapêutica melhora os efeitos neurológicos e reduz a mortalidade em doentes pós-paragem cardiorrespiratória (PCR) (64) e em recém-nascidos com encefalopatia hipóxica-isquémica (65).

Contudo, se nos basearmos noutros dados, também recentes, a temperatura-alvo pretendida varia desde os 32°C aos 35°C, e a duração do arrefecimento varia entre as 12 horas e mais de 5 dias. O tempo de indução e a velocidade de reaquecimento também não eram constantes em todos os estudos, o que lhes retira alguma credibilidade.

Duas revisões prévias (66,67) já abordaram esta temática. Contudo nenhuma delas utilizava dados de estudos clínicos randomizados nem fazia referência aos possíveis efeitos das diferentes temperaturas usadas nos estudos, aos diferentes tempos de indução, duração e velocidade de reaquecimento na mortalidade e nos efeitos neurológicos nos doentes pós-AVC isquémico. Deparando-se com este mesmo facto, uma meta-análise (2) foi publicada para explorar este problema.

Esta meta-análise (2) concluiu que os pacientes do grupo da hipotermia não obtiveram melhores resultados no que diz respeito a repercussões neurológicas, do que os pacientes no grupo de controlo. Os resultados foram os mesmos quando fizeram sub-análises estratificadas por temperatura, duração e velocidade de reaquecimento da hipotermia terapêutica. Em relação à mortalidade, os estudos incluídos e analisados não revelaram existir diferenças significativas entre os grupos de hipotermia e o de controlo. A mesma conclusão foi retirada quando analisada a taxa de mortalidade atendendo as diferentes temperaturas, duração e velocidade de reaquecimento. (2)

Apesar da *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation* recomendar a hipotermia terapêutica após paragem cardíaca e nos recém-nascidos com encefalopatia hipóxica-isquémica moderada a grave, também admitiu que ainda não haveria evidência suficiente por parte de estudos clínicos randomizados para suportar o uso sistemático da hipotermia em doentes pós-AVC isquémico. (2)

Estudos em desenvolvimento

Recentemente, os investigadores do estudo *Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L)* randomizaram 58 doentes que tinham tido um AVC isquémico, para se estudar se seria praticável a combinação da hipotermia terapêutica com alteplase intravenoso. Não houve diferenças significativamente valorizáveis na mortalidade nem nos efeitos secundários a 90 dias. Os resultados foram encorajadores, mas também se constatou que a hipotermia terapêutica podia estar associada a um risco aumentado de pneumonia, provavelmente pela supressão do sistema imunitário e pela depressão do sistema respiratório. (68). Tendo em conta estes resultados, houve outro estudo a ser realizado: *Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2/3 Trial (ICTuS 2/3)* que vai estudar 1600 doentes com AVC isquémico para averiguar a segurança da terapia combinada de trombólise e hipotermia terapêutica e para determinar se esta combinação dava mais garantias do que a terapia trombolítica isolada (69). Este estudo está a ser realizado em 10 centros nos EUA e em 1 centro na Áustria, e constitui o maior estudo de hipotermia terapêutica até à data, e um dos maiores estudos sobre neuroproteção alguma vez realizado (69,70).

Existe também um outro ensaio clínico, agora europeu: *“EuroHYP-1: A European, multicentre, randomised, phase III, clinical trial of hypothermia plus medical treatment versus best medical treatment alone for acute ischemic stroke”*. Este estudo, realizado em 60 hospitais, pretende registar 1500 doentes que estejam acordados e que tenham tido um AVC isquémico há menos de 6 horas, que seriam arrefecidos para 34°C/35°C durante 24 horas.(71) Espera-se que os resultados destes estudos venham validar ou não o uso da hipotermia neste grupo de doentes. Este projeto foi apresentado no passado mês de abril na *European Stroke Organisation Conference* em Glasgow.

Desafios

São inúmeras as possibilidades de futuros estudos e estes podem variar desde alguns simples e baratos, tais como o arrefecimento transcutâneo em pacientes com craniectomia descompressiva, até intervenções mais complexas, tal como o arrefecimento intraluminal arterial.

A pesquisa atual sobre hipotermia seletiva é muito limitada aos métodos de arrefecimento não-invasivos. Para além disso, as técnicas seletivas de arrefecimento cerebral têm o potencial de se aplicarem a uma variedade de doenças, incluindo lesão traumática cerebral, epilepsia, AVC isquémico, hipoperfusão cerebral, hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnoideia. Os métodos invasivos oferecem muitas vantagens, incluindo uma fácil administração. Contudo, a sua realização está dependente da capacidade de arrefecer o parênquima cerebral, não tendo sido obtido resultados encorajadores nos estudos clínicos realizados em humanos.

Conclusões

O benefício da hipotermia após lesão neurológica está bem estabelecido e é um conceito com grande potencial. Estudos mostraram que quando a hipotermia terapêutica é aplicada durante o período de instalação da isquemia tem um efeito neuroprotetor maior do que após a sua instalação e que o seu benefício é mais evidente na oclusão temporária do que na permanente. A eficácia da hipotermia pós-isquêmica depende do momento em que é iniciada, da duração e da temperatura que se pretende alcançar. Para atingir efeitos neuroprotetores, estudos indicaram que a hipotermia devia ser aplicada até 3 horas após o evento isquêmico. Apesar de ser possível alargar esta janela de ação se o arrefecimento for prolongado, isto ainda não foi adequadamente estudado em modelos de isquemia focal.

A literatura mostra que a combinação de técnicas de reperfusão com hipotermia terapêutica aparenta ser o mais eficaz.

A verdade é que existem riscos no arrefecimento sistémico, que limitam a sua aplicação. Por outro lado, a hipotermia terapêutica seletiva para além de oferecer os benefícios da hipotermia sistémica, consegue também minimizar os riscos inerentes ao arrefecimento corporal total e consequente reaquecimento. Os recém-nascidos mostraram beneficiar de estratégias não invasivas, porém a sua anatomia muito particular não permite a generalização destes achados. O uso da superfície de arrefecimento num contexto de hemicraniectomia é merecedor de uma investigação mais aprofundada e pode comprovar ser benéfico em situações específicas (tal como AVC isquémico maligno). As técnicas invasivas têm o potencial de fornecer um método rápido, seguro e seletivo de arrefecimento cerebral. De salientar que os estudos em animais tiveram resultados encorajadores nos diversos métodos invasivos.

Bibliografia

1. Allahtavakoli M, Kahnouei MH, Rezazadeh H, Roohbakhsh A, Mahmoodi MH, Moghadam-Ahmadi A, et al. Delayed combination therapy of local brain hypothermia and decompressive craniectomy on acute stroke outcome in rat. *Iran J Basic Med Sci.* 2014 Jul;17(7):476–82.
2. Wan Y-H, Nie C, Wang H-L, Huang C-Y. Therapeutic Hypothermia (Different Depths, Durations, and Rewarming Speeds) for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2014 Dec;23(10):2736–47.
3. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581–8.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
5. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods: *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):1101–20.
6. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Mar;75(3):353–61.
7. Atkins ER, Brodie FG, Rafelt SE, Panerai RB, Robinson TG. Dynamic cerebral autoregulation is compromised acutely following mild ischaemic stroke but not transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2010 Feb;29(3):228–35.
8. Aries MJH, Elting JW, De Keyser J, Kremer BPH, Vroomen PCAJ. Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies. *Stroke J Cereb Circ.* 2010 Nov;41(11):2697–704.
9. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol ISP.* 2010 Jun;17(3):197–218.
10. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* 2008 Sep;55(3):310–8.
11. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Robertson CS. Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients. *Crit Care Med.* 1998 Mar;26(3):562–7.
12. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate Hypothermia in the Treatment of Patients With Severe Middle Cerebral Artery Infarction. *Stroke.* 1998 Dec 1;29(12):2461–6.

13. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Ginsberg MD. The importance of brain temperature in cerebral ischemic injury. *Stroke J Cereb Circ.* 1989 Aug;20(8):1113–4.
14. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Ginsberg MD. Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. *Neurosci Lett.* 1989 Jul 3;101(3):299–304.
15. Yenari M, Kitagawa K, Lyden P, Perez-Pinzon M. Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection? *Stroke J Cereb Circ.* 2008 Oct;39(10):2910–7.
16. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009 Jul;37(7 Suppl):S186–202.
17. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2003 May;23(5):513–30.
18. Zhao Q-J, Zhang X-G, Wang L-X. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2011 Jun;26(3):311–5.
19. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Apr;13(4):267–78.
20. Kuffler DP. Maximizing neuroprotection: where do we stand? *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:185–94.
21. Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. Closed head injury—an inflammatory disease? *Brain Res Rev.* 2005 Apr;48(2):388–99.
22. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke *J Neuroimmunol.* 2007 Mar;184(1-2):53–68.
23. Lin Y, Wen L. Inflammatory Response Following Diffuse Axonal Injury. *Int J Med Sci.* 2013 Mar 13;10(5):515–21.
24. Xiong M, Yang Y, Chen G-Q, Zhou W-H. Post-ischemic hypothermia for 24h in P7 rats rescues hippocampal neuron: association with decreased astrocyte activation and inflammatory cytokine expression. *Brain Res Bull.* 2009 Aug 14;79(6):351–7.
25. Matsui T, Kakeda T. IL-10 production is reduced by hypothermia but augmented by hyperthermia in rat microglia. *J Neurotrauma.* 2008 Jun;25(6):709–15.
26. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med.* 2011 May;39(5):1113–25.

27. Pastuszko P, Pirzadeh A, Reade E, Kubin J, Mendoza A, Scheers GJ, et al. The effect of hypothermia on neuronal viability following cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in newborn piglets. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2009 Apr;35(4):577–81; discussion 581.
28. Mueller-Burke D, Koehler RC, Martin LJ. Rapid NMDA receptor phosphorylation and oxidative stress precede striatal neurodegeneration after hypoxic ischemia in newborn piglets and are attenuated with hypothermia. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2008 Feb;26(1):67–76.
29. Karaszewski B, Carpenter TK, Thomas RGR, Armitage PA, Lymer GKS, Marshall I, et al. Relationships between brain and body temperature, clinical and imaging outcomes after ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Jul;33(7):1083–9.
30. Christian E, Zada G, Sung G, Giannotta SL. A review of selective hypothermia in the management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008 Oct;25(4):E9.
31. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1993 Sep;21(9):1348–58.
32. Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med*. 1991 Mar;19(3):379–89.
33. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2786–91.
34. Busch H-J, Janata A, Eichwede F, Fodisch M, Wobker G, Stephan T, et al. Abstract P63: Safety and Feasibility of a New Innovative Cooling Approach for Immediate Induction of Therapeutic Hypothermia in Patients after Successful Resuscitation. *Trans-nasal Cooling after Cardiac Arrest*. *Circulation*. 2008 Oct 28;118(18 Supplement):S_1459.
35. Guan J, Tang W, Wang H, Tsai M-S, Li Y, Sun S, et al. Abstract 2412: Rapid Induction Of Head Cooling By The Intranasal Route During Cardiopulmonary Resuscitation Improves Survival and Neurological Outcomes. *Circulation*. 2007 Oct 31;116(16 Supplement):II_529.
36. Trübel H, Herman P, Kampmann C, Huth R, Maciejewski PK, Novotny E, et al. A novel approach for selective brain cooling: implications for hypercapnia and seizure activity. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1829–33.
37. Hagioka S, Takeda Y, Takata K, Morita K. Nasopharyngeal cooling selectively and rapidly decreases brain temperature and attenuates neuronal damage, even if initiated at the onset of cardiopulmonary resuscitation in rats. *Crit Care Med*. 2003 Oct;31(10):2502–8.

38. Covaciu L, Allers M, Enblad P, Lunderquist A, Wieloch T, Rubertsson S. Intranasal selective brain cooling in pigs. *Resuscitation*. 2008 Jan;76(1):83–8.
39. Einer-Jensen N, Khorooshi MH. Cooling of the brain through oxygen flushing of the nasal cavities in intubated rats: an alternative model for treatment of brain injury. *Exp Brain Res*. 2000 Jan;130(2):244–7.
40. Mellergård P. Changes in human intracerebral temperature in response to different methods of brain cooling. *Neurosurgery*. 1992 Oct;31(4):671–7; discussion 677.
41. Andrews PJD, Harris B, Murray GD. Randomized controlled trial of effects of the airflow through the upper respiratory tract of intubated brain-injured patients on brain temperature and selective brain cooling. *Br J Anaesth*. 2005 Mar;94(3):330–5.
42. Tooley J, Satas S, Eagle R, Silver IA, Thoresen M. Significant selective head cooling can be maintained long-term after global hypoxia ischemia in newborn piglets. *Pediatrics*. 2002 Apr;109(4):643–9.
43. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005 Feb 19;365(9460):663–70.
44. Qiu W, Shen H, Zhang Y, Wang W, Liu W, Jiang Q, et al. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2006 Dec;13(10):995–1000.
45. Prandini MN, Lacanna SN, Valente PR, Stavale JN. Regional mild hypothermia in the protection of the ischemic brain. *Acta Cir Bras*. 2002 Aug;17(4):232–5.
46. Wei G, Hartings JA, Yang X, Tortella FC, Lu X-CM. Extraluminal cooling of bilateral common carotid arteries as a method to achieve selective brain cooling for neuroprotection. *J Neurotrauma*. 2008 May;25(5):549–59.
47. Cheng H, Ji X, Ding Y, Luo Y, Wang G, Sun X, et al. Focal perfusion of circulating cooled blood reduces the infarction volume and improves neurological outcome in middle cerebral artery occlusion. *Neurol Res*. 2009 May;31(4):340–5.
48. Schwartz AE, Stone JG, Finck AD, Sandhu AA, Mongero LB, Adams DC, et al. Isolated cerebral hypothermia by single carotid artery perfusion of extracorporeally cooled blood in baboons. *Neurosurgery*. 1996 Sep;39(3):577–81; discussion 581–2.
49. Wen Y-S, Huang M-S, Lin M-T, Lee C-H. Rapid brain cooling by hypothermic retrograde jugular vein flush. *J Trauma*. 2005 Mar;58(3):577–81.
50. Chen C-W, Puvanesarajah V, Lo S-FL, Cheng T-J, Cheng C-Y, Lim M, et al. Selective cerebral hypothermia induced via hypothermic retrograde jugular vein saline flush in a porcine model. *Neurol Res*. 2014 Oct;36(10):897–902.

51. King C, Robinson T, Dixon CE, Rao GR, Larnard D, Nemoto CEM. Brain temperature profiles during epidural cooling with the ChillerPad in a monkey model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010 Oct;27(10):1895–903.
52. Noguchi Y, Nishio S, Kawauchi M, Asari S, Ohmoto T. A new method of inducing selective brain hypothermia with saline perfusion into the subdural space: effects on transient cerebral ischemia in cats. *Acta Med Okayama*. 2002 Dec;56(6):279–86.
53. Sourek K, Trávníček V. General and local hypothermia of the brain in the treatment of intractable epilepsy. *J Neurosurg*. 1970 Sep;33(3):253–9.
54. Costal M, Owens G, Woldring S. Experimental production of cerebral hypothermia by ventricular perfusion techniques. *J Neurosurg*. 1963 Feb;20:112–7.
55. Tokuoka S, Aoki H, Higashi K, Tatebayashi K, Nakamura T, Yokoyama I. Cerebral Hypothermia by Ventricular Perfusion. *Bull Yamaguchi Med Sch*. 1967 Mar;14(1):19–50.
56. Huh PW, Belayev L, Zhao W, Koch S, Busto R, Ginsberg MD. Comparative neuroprotective efficacy of prolonged moderate intraischemic and postischemic hypothermia in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg*. 2000 Jan;92(1):91–9.
57. Kollmar R, Schäbitz WR, Heiland S, Georgiadis D, Schellinger PD, Bardutzky J, et al. Neuroprotective effect of delayed moderate hypothermia after focal cerebral ischemia: an MRI study. *Stroke J Cereb Circ*. 2002 Jul;33(7):1899–904.
58. Colbourne F, Corbett D, Zhao Z, Yang J, Buchan AM. Prolonged but delayed postischemic hypothermia: a long-term outcome study in the rat middle cerebral artery occlusion model. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2000 Dec;20(12):1702–8.
59. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke J Cereb Circ*. 2004 Jun;35(6):1482–9.
60. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*. 1996 Feb 17;347(8999):422–5.
61. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke J Cereb Circ*. 1995 Nov;26(11):2040–3.
62. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 Dec;29(12):2455–60.
63. Van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain J Neurol*. 2007 Dec;130(Pt 12):3063–74.

64. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group; Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):549–56.
65. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005 Oct 13;353(15):1574–84.
66. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng M-C, Dippel DW. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD001247.
67. Lakhan SE, Pamplona F. Application of Mild Therapeutic Hypothermia on Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke Res Treat.* 2012 Feb 20;2012:e295906.
68. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke J Cereb Circ.* 2010 Oct;41(10):2265–70.
69. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2/3 Trial (ICTus 2/3). A Phase 2/3 Study of Intravenous Thrombolysis and Hypoth - Abington Health [Internet]. [cited 2015 Feb 13]. Available from: http://www.abingtonhealth.org/clinical-trials/clinical-trials-details/?id=328#.VN1vH_msUbg
70. Wu T-C, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):275–84.
71. Van der Worp HB, Macleod MR, Bath PMW, Demotes J, Durand-Zaleski I, Gebhardt B, et al. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2014;9(5):642–5.