

Reanimação Cardiopulmonar em Hipotermia Profunda

*Geraldo Augusto de Mello Silva**

Introdução

No estado hígido, a temperatura corporal do homem é mantida dentro de limites estreitos, apesar de grandes variações das condições ambientais e da atividade física.

A principal fonte de calor corporal é a combustão dos alimentos e do glicogênio armazenado. A maior parte do calor corporal gerado é produzida no fígado e nos músculos voluntários, sendo os últimos de especial importância, pois a quantidade de calor gerado pode ser variável de acordo com as necessidades orgânicas. Em presença de tremores freqüentes e intensos, a produção corporal de calor pode ser elevada em até 600%, ocasionando conseqüentemente, um aumento de 7% da atividade metabólica basal para cada 0,5°C de elevação da temperatura corporal.

O calor é perdido pelo corpo por várias vias. Pequenas quantidades de calor são dissipadas no aquecimento de alimentos ou bebidas, ou através da umidade contida no ar alveolar. A maior parte do calor é perdida pela superfície do corpo por radiação, convecção, condução e evaporação.

O principal mecanismo de regulação da perda de calor corporal é por variação do fluxo sanguíneo circulante na superfície do corpo. Desta forma, o SNA colinérgico exerce importante papel na dissipação de calor, aumentando o fluxo sanguíneo à pele e ao tecido celular subcutâneo ao mesmo tempo que aumenta a sudorese, enquanto o SNA adrenérgico exerce efeito contrário, funcionando como eficaz mecanismo de conservação de calor.

A integração dos diversos processos físicos e químicos para a produção ou perda de calor, que propiciam o controle da temperatura corporal, decorre da atividade de centros termorreguladores

* Prof. Adjunto de Anestesiologia – Dept°. de Cirurgia Geral – FCM – UERJ
Co-Responsável pelo CET do Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ
Mestre em Farmacologia Básica e Clínica pela UFRJ
Doutor em Ciências pela UERJ

localizados no hipotálamo e no tronco cerebral. Geralmente, lesões que acometem a parte anterior do hipotálamo estão associadas ao aparecimento de hipertermia, enquanto as que acometem a parte posterior relacionam-se ao aparecimento de hipotermia¹.

Fatores prognósticos e classificação dos estados de hipotermia

A hipotermia não intencional é um sério problema de saúde, onde graus severos de redução da temperatura corporal (<30°C) estão associados a uma marcante depressão de algumas funções corporais críticas, que podem fazer a vítima parecer clinicamente morta durante as fases iniciais do atendimento. A hipotermia acidental severa (<30°C) está associada a uma marcante depressão do fluxo sanguíneo cerebral, a uma intensa redução das necessidades de consumo de O₂ corporal e uma importante diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial. Porém, em alguns casos durante a parada cardiopulmonar (PCR), a hipotermia pode exercer um efeito protetor sobre o cérebro, o coração e alguns outros órgãos vitais.

Alguns relatos de acidentes em água gelada, que evoluíram com longos períodos de parada cardiocirculatória de suas vítimas e posterior recuperação da função neurológica sem sequelas, foram publicados na literatura, comprovando a eficácia da hipotermia profunda na proteção do tecido neural^{2,3}.

A aplicação terapêutica da hipotermia profunda em procedimentos que incluem a parada cardiocirculatória total, já vem sendo pesquisada há algumas décadas⁴, sendo recentemente direcionada também, para a assistência ao paciente em parada cardíaca vítima de trauma e submetido ao ACLS.

As informações sobre qual temperatura deveria permanecer o indivíduo durante as manobras de reanimação cardiopulmonar (RCP), ainda são conflitantes⁵. Alguns autores^{6,7,8} sugerem que a **hipotermia leve (34-36°C)** durante a RCP consegue preservar satisfatoriamente a função cerebral em manobras de reanimação tão longas quanto 30 minutos de duração, enquanto outros^{9,10} sugerem que a **hipotermia moderada (30-34°C)** e sobretudo a **hipotermia profunda (<30°C)**, apresentam resultados mais significativos quanto à proteção da função cerebral.

Inúmeras associações farmacológicas (tiopental sódico, fenitoína, dexametasona, adenosina, bloqueadores de receptores NMDA, substâncias antioxidantes) à aplicação de hipotermia leve, têm sido tentadas com o intuito de se elevar o prognóstico de recuperação neuronal pós PCR, porém com resultados modestos^{11,12,13,14,15}. Entretanto, parece consenso na literatura que a rápida instalação do estado de hipotermia^{16,17} e o pronto restabelecimento do fluxo sanguíneo cerebral associado à mesma^{18,19}, logo nos momentos iniciais da RCP, são fatores determinantes de um prognóstico mais favorável para o paciente.

A reanimação bem sucedida com recuperação neurológica intacta após PCR hipotérmica é possível, muito embora não seja usual. A presença concomitante de asfixia como determinante da PCR, piora sensivelmente o prognóstico neurológico dos pacientes hipotérmicos.

Embora alguns investigadores sugiram que a elevação do potássio sérico possa funcionar como um marcador prognóstico de má evolução²³, nenhum indicador químico específico parece poder prever com completa segurança, quem irá se recuperar satisfatoriamente do quadro de hipotermia profunda após as manobras de reaquecimento corporal.

Causas e prevalência dos estados de hipotermia

A ingestão de álcool aumenta o risco de hipotermia, devido à vasodilatação cutânea, ao impedimento dos mecanismos envolvidos na produção de tremor, a disfunções hipotalâmicas e a diminuição do estado de alerta.

Quando comprometida a função cerebral, como pela ação do álcool ou de altas doses de sedativos ou pelo estado de choque, um resfriamento menos intenso pode resultar em uma queda desproporcional da temperatura corporal, que pode ser extremamente grave no coma mixedematoso. Outras causas comuns de hipotermia incluem: a exposição prolongada a ambientes extremamente frios, imersão em água gelada e hipotermia profunda induzida para cirurgias com parada circulatória total.

A submersão em água gelada pode reduzir a temperatura corporal central muito mais rapidamente do que a exposição ao ar frio, porque a condutibilidade térmica da água é 32 vezes maior do que a condutibilidade térmica do ar.

Outras condições médicas que favorecem o aparecimento de hipotermia incluem: sepsis em pacientes idosos (mecanismos centrais), hipotireoidismo (pela redução da taxa metabólica), hipopituitarismo, hipoadrenalismo, injúria cerebral (mecanismos centrais), ingestão de drogas (álcool, barbitúricos e fenotiazinas) e diabetes (sobretudo quando a hipoglicemia está presente).

As crianças pequenas e os pacientes idosos são os mais susceptíveis a desenvolver hipotermia. Os lactentes possuem uma superfície corporal maior que os adultos em relação à massa corporal total, o que favorece uma maior perda de calor. Além disso, a sua produção de calor é exclusivamente dependente da atividade metabólica, quer seja pelo consumo do glicogênio hepático que se encontra reduzido, quer seja pelo consumo da gordura marrom, disponível para este fim durante o período inicial da lactação. Os indivíduos idosos, por sua vez, apresentam uma taxa metabólica mais baixa que os indivíduos jovens, somada à diminuição da capacidade dos centros termorreguladores centrais de se adequar a variações bruscas de temperatura. Além disso, possuem menos gordura corporal para isolamento térmico e massa muscular para gerar calor, o que pode favorecer a ocorrência de hipotermia.

Repercussões clínicas da hipotermia corporal

Conforme a temperatura declina, a taxa metabólica basal e o consumo de oxigênio corporal caem progressivamente.

A hipotermia leve (34-36°C) resulta em tremores, aumento da atividade simpática (aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, da resistência vascular periférica, do débito cardíaco e da pressão venosa central), perda da coordenação motora fina, letargia e confusão mental.

Abaixo dos 34°C, ocorre um embotamento progressivo da consciência até o coma, dilatação pupilar e comprometimento progressivo do aparelho cardiovascular, com severa bradicardia e hipotensão arterial.

Durante a instalação do quadro de hipotermia profunda (<30°C), o paciente apresenta-se em coma, com rigidez muscular, perda dos reflexos de estimulação da pele e dos vasos capilares da córnea e da conjuntiva, perda do reflexo tendinoso profundo e ausência do pulso e da respiração, refletindo um quadro de óbito aparente. A evolução natural é para PCR em fibrilação ventricular, a uma temperatura corporal aproximada de 28°C.

A onda J ao ECG (Onda de Osborn), que é mais proeminente nas derivações V3 e V4, ocorre em 80% dos pacientes hipotérmicos e aumenta em tamanho à medida que a temperatura corporal diminui. A onda J também pode ser vista nos quadros de sepsis e de lesões do sistema nervoso central.

O equilíbrio ácido-base também sofre interferências da hipotermia corporal. Inicialmente, durante a fase de hipotermia leve, podemos observar o aparecimento de hiperventilação, que acompanha o quadro de hiperexcitação simpática. A medida que a temperatura corporal decli-



na, ocorre progressiva depressão respiratória, com subsequente hipoxemia e hipercarbia, dando origem a um quadro de acidose mista que pode não responder ao uso intravenoso do bicarbonato de sódio. A combinação de acidose respiratória e metabólica pode ocorrer devido à presença de: hipoventilação com consequente hipoxemia e retenção de CO_2 ; diminuição da metabolização hepática de ácidos orgânicos devido à redução da perfusão hepática; aumento da produção de ácido láctico devido à ocorrência de tremor intenso e redução da perfusão muscular esquelética.

De uma maneira geral, a hipotermia afeta a função de todos os sistemas orgânicos, cujas alterações tendem a ser revertidas com o reaquecimento do paciente.

Durante a hipotermia profunda, há uma intensa diminuição da contagem plaquetária e de leucócitos circulantes²⁰, assim como há a inibição da liberação de hormônio antidiurético (ADH) e diminuição da atividade tubular renal, causando diurese e depleção de volume circulante. O hematócrito pode estar aumentado devido à desidratação e à contração esplênica, elevando a viscosidade plasmática. A hiperglicemia pode estar presente devido a uma menor liberação de insulina e à diminuição da captação periférica de glicose, embora a hipoglicemia seja um achado freqüente em pacientes submetidos a longos períodos de tremor ou alcoolizados.

Princípios gerais de tratamento do paciente hipotérmico

Cuidados gerais para as vítimas de hipotermia corporal

O eficiente manuseio pré-hospitalar do paciente hipotérmico pode ser um grande diferencial na evolução clínica do mesmo.

Embora alguns pacientes em hipotermia profunda possam apresentar freqüentemente um quadro clínico de óbito aparente, os esforços para sua reanimação através dos suportes básico (BLS) e avançado (ACLS) de vida não devem cessar, antes de serem tentadas todas as formas possíveis de reaquecimento dos mesmos, haja visto ser o reaquecimento corporal o pilar central do tratamento destes pacientes.

Quando o indivíduo encontra-se extremamente hipotérmico mas consegue manter algum ritmo de perfusão hemodinâmica, o socorrista deve evitar posteriores perdas de calor evaporativo e condutivo, através da remoção de roupas úmidas e envolvendo o paciente com tecidos quentes e secos, evitando ainda perdas convectivas de calor.

Embora não se deva postergar os procedimentos mais urgentes, como uma eventual intubação traqueal ou a instalação de um acesso venoso, e o paciente deva ser conduzido da forma mais rápida possível ao ambiente hospitalar, a mobilização destes pacientes deve ser procedida da maneira mais suave e gentil possível, pois o coração em presença de hipotermia torna-se irritável e propenso ao aparecimento de graves arritmias cardíacas, tais como taquicardia e fibrilação ventricular. De preferência, os pacientes devem ter os seus sinais vitais, temperatura corporal e ritmo cardíaco monitorados continuamente durante o transporte, e o equipamento de ressuscitação, incluindo um desfibrilador, disponível para o uso. Muito embora seja freqüente evidenciarmos na literatura o uso da análise bispectral em cirurgias cardíacas com hipotermia profunda^{21,22}, o seu emprego na monitorização hospitalar e no transporte dos pacientes hipotérmicos de uma forma geral, ainda não parece muito bem difundido.

De forma ideal, estes pacientes devem ser mantidos na posição horizontal, para minimizar potenciais reduções ortostáticas da pressão arterial, devido à inibição do reflexo postural, induzida pelo frio.

Por fim, é bom lembrar que a base fundamental do tratamento do paciente hipotérmico é um reaquecimento efetivo. Métodos de reaquecimento passivo, incluindo o uso de colchão e mantas

térmicas, compressas quentes, atmosfera aquecida e luzes irradiantes, presentes na terapêutica de pacientes portadores de hipotermia leve, também são usados em graus mais severos de hipotermia. Podem ser associados a um reaquecimento externo ativo (O_2 aquecido pelo TOT, fluidos aquecidos por via IV, SNG e tubos de drenagem torácica) para casos de hipotermia moderada e a um reaquecimento interno ativo (reaquecimento extracorporal por bypass periférico ou cardiopulmonar total, lavagem cardíaca direta ou diálise peritonial com salina aquecida), para os casos de hipotermia profunda.

Análise laboratorial do paciente hipotérmico

A análise laboratorial do paciente hipotérmico serve para avaliar o grau de comprometimento funcional a que o paciente está submetido.

Esta avaliação deve incluir: hemograma completo (para avaliação da capacidade de transporte de oxigênio, assim como, para avaliação da contagem de leucócitos e plaquetas); glicemia; uréia e creatinina plasmáticas e análise da urina (para avaliação da função renal); eletrólitos; TAP, PTT e INR (para aferir o status da coagulação sangüínea); análise dos gases arteriais e venosos (para quantificação do nível de shuntagem pulmonar e periférica); dosagem da amilase sérica (para aferir o comprometimento da função pancreática); testes de função hepática (para aferir o grau de comprometimento da função hepática); ECG (avaliação de arritmias e isquemia miocárdica) e RX de tórax (para aferição da ocorrência de atelectasias, condensações pulmonares e derrame pleural ou pericárdico).

Medidas terapêuticas do paciente hipotérmico

O paciente vítima de hipotermia leve ($34-36^{\circ}C$), geralmente apresenta um bom prognóstico através da aplicação de medidas de reaquecimento passivo. Este método é capaz de fornecer calor a uma taxa de 0,5 a $1^{\circ}C$ por hora ao paciente. A aplicação de exercícios físicos como medida complementar para a produção de calor é desaconselhável, devido ao risco potencial de colapso cardiovascular.

Nos casos de hipotermia moderada ($30-34^{\circ}C$), deve-se avaliar o nível de consciência e a eficiência da dinâmica circulatória e respiratória. Mesmo nos casos aonde a PCR ainda não está presente de forma estabelecida (verificar o pulso e a ventilação por pelo menos 45 segundos), se houver grave depressão cardiovascular e respiratória, as manobras de reanimação cardiopulmonar (BLS+ACLS) estão bem indicadas, na tentativa de preservar o fluxo sangüíneo e a oxigenação mínima aos órgãos nobres, enquanto são aplicadas medidas de reaquecimento passivo e ativo externo.

Nos casos de hipotermia profunda ($<30^{\circ}C$), o tratamento deve ser sempre mais agressivo, incluindo a intubação traqueal dos pacientes inconscientes, além das manobras de reanimação cardiopulmonar (BLS+ACLS) e o acesso venoso profundo para reaquecimento ativo interno através de bypass periférico (femoro-femoral) ou cardiopulmonar.

É importante destacar que o coração severamente hipotérmico ($<30^{\circ}C$) geralmente responde mal às drogas cardioativas, estimulação por marcapasso e desfibrilação elétrica. As medicações tais como: epinefrina, lidocaína ou procainamida, podem se acumular em níveis tóxicos se usadas de forma repetida no paciente hipotérmico. Intervenções não essenciais devem ser evitadas até que a temperatura corporal seja superior a $30^{\circ}C$, e os intervalos de medicação devem ser dobrados, assim como as doses das drogas devem ser reduzidas, até que o indivíduo apresente temperatura



corporal superior a 35°C. A hipoglicemia, se estiver presente, deve ser tratada com a administração de glicose IV.

A hipovolemia é um achado clínico comum no paciente severamente hipotérmico, devido à disfunção renal e ao elevado sequestro de volume pelo 3º espaço. A reposição de fluidos IV aquecidos a 43°C está bem indicada, embora a sua quantificação seja empírica e difícil de se determinar.

Devemos ter em mente que o reaquecimento não é a imagem em espelho do processo de resfriamento, especialmente para pacientes que desenvolveram hipotermia profunda (<30°C) em um período longo de tempo. O reaquecimento de tais pacientes pela aplicação de calor externo pode ser perigoso, porque o calor superficial pode causar súbita vasodilatação periférica e favorecer o retorno de sangue frio e rico em ácido láctico à circulação central, causando resfriamento convectivo (afterdrop) e acidose metabólica, que podem aumentar o risco de fibrilação ventricular. Nestes pacientes em hipotermia profunda, para se reduzir o risco de arritmias fatais e se obter uma velocidade de reaquecimento maior, a aplicação destas medidas externas de reaquecimento devem ser acompanhadas de medidas de reaquecimento interno ativo (reaquecimento por diálise peritoneal ou lavagem cardíaca por toracotomia, com solução salina aquecida; reaquecimento extracorporeal através de bypass periférico ou cardiopulmonar).

Embora a maioria das publicações descreva o uso da temperatura timpânica ou da temperatura retal como fator de monitoramento da variação térmica durante o período de reaquecimento, a monitorização da temperatura esofageana parece ser um bom indicador da temperatura central ao nível do coração.

Diretivas de tratamento do paciente em hipotermia profunda

O tratamento hospitalar dos pacientes severamente hipotérmicos e em colapso cardiovascular (PCR), deve ser direcionado a um rápido reaquecimento corporal.

As técnicas que podem ser usadas para um rápido reaquecimento corporal, além da transferência de calor por medidas de reaquecimento externo passivo, incluem: a administração de O₂ umidificado e aquecido (42-46°C) pelo TOT; infusão IV de solução salina aquecida (43°C) através de acesso venoso central, a taxas de 150-200 ml.h⁻¹, evitando-se, entretanto, a hiperidratação; utilização de tubos de reaquecimento esofageano; lavagem pleural, através dos tubos de drenagem torácica, com solução salina aquecida (43°C), capaz de elevar a temperatura central em até 2,5°C.h⁻¹, porém com elevado potencial de complicações como infecção e sangramentos; diálise peritoneal com solução dialítica livre de potássio e aquecida (43°C), sendo administrado 2 litros por evento de diálise; aquecimento sanguíneo extracorporeal através de bypass parcial periférico ou cardiopulmonar total ou parcial.

Uma complicação frequente desta hidratação vigorosa é o edema pulmonar, que pode ser tratado com as medidas usuais, depois que a circulação efetiva for restaurada.

A administração rotineira de esteróides, barbitúricos ou antibióticos não parece modificar as taxas de sobrevivência ou reduzir os danos observados no período pós-ressuscitação. Ademais, o uso de soluções de ringer lactato pode ser perigoso, devido a reduzida capacidade de metabolização hepática do lactato de sódio no estado hipotérmico.

A bradicardia pode ser fisiológica na hipotermia profunda, e o uso de marcapassos cardíacos geralmente não é indicado, exceto se houver persistência da bradicardia após o reaquecimento corporal.

Algoritmo para RCPC na Hipotermia

Diretivas para todos os pacientes

- Proteger contra perdas condutivas e convectivas
- Manter posição horizontal
- Evitar atividade brusca e excessiva
- Monitorar a temperatura central (TC) e o ritmo cardíaco

Verificar ventilação e pulso por 45 seg

Presentes

Ausentes

Hipotermia leve (34-36°C)

- Reaquecimento passivo (colchão e mantas térmicos, compressas quentes, luzes irradiantes, atmosfera aquecida)

Hipotermia Moderada (30-34°C)

- Reaquecimento passivo
- Reaquecimento externo ativo (O₂ a 43°C pelo TOT, fluidos aquecidos por via IV+ SNG+ tubos de drenagem pleural, se houver)

Hipotermia profunda (TC < 30°C)

- Medidas anteriores
- Reaquecimento interno ativo (Acesso IV profundo + reaquecimento extracorporeal por bypass periférico ou cardiopulmonar total, lavagem peritoneal com salina aquecida, lavagem cardíaca direta com salina aquecida por toracotomia)

• Iniciar RCPC

- Desfibrilar FV/TV com 3 choques sucessivos (200,300,360J) 1 vez
- Intubar o paciente
- Ventilar c/ O₂ aquecido (42-46°C)
- Acesso venoso (periférico, se possível)
- Infundir salina aquecida (43°C)

TC < 30°C

TC > 30°C

- Continuar RCPC
- Limitar desfibrilação e drogas IV até TC > 30°C
- Reaquecimento interno ativo
- Transportar p/ hospital

- Continuar RCPC
- Repetir desfibrilação
- Drogas IV com intervalos dobrados
- Reaquecimento passivo + externo ativo

Continuar reaquecimento até:

- Temperatura central > 35°C
- Retorno da circulação do paciente

Modificado de: Weinberg AD: Hypothermia. *Ann Emerg Med*, Feb 1993; 22 (2):370-377.

Recentemente, cateteres arteriais e venosos têm sido utilizados para criar uma fístula externa, na qual o sangue flui através de dispositivos comerciais de aquecimento de soluções salinas intravenosas, elevando a sua temperatura de uma forma simplificada, porém semelhante, ao método de reaquecimento por bypass extracorporal²⁴. Sistemas livres de heparina são agora disponíveis, o que pode prevenir contra o agravamento do quadro de coagulopatia, visto nos pacientes hipotérmicos²⁵. O reaquecimento por rádio-frequência, ainda em fase de desenvolvimento, pode vir a ser um método eficaz para o rápido reaquecimento corporal dos pacientes gravemente hipotérmicos²⁶.

A monitorização contínua da temperatura central e do ritmo cardíaco deve ser somada à monitorização do débito urinário, e possivelmente também, ao uso de capnografia e da análise bispectral da atividade cerebral. A instalação de um acesso venoso profundo para a infusão de líquidos nos propicia a monitorização da pressão venosa central e da pressão capilar pulmonar. De maneira semelhante, a colocação de um cateter arterial nos permite monitorar diretamente a pressão arterial, assim como, colher sangue para análise dos gases arteriais, haja visto que a oximetria de pulso é falha e imprecisa neste tipo de paciente.

Principais complicações pós-ressuscitação do paciente hipotérmico

A hipotermia profunda é uma entidade clínica com elevado potencial de complicações no período pós-ressuscitação. Dentre as complicações mais frequentes, podemos citar: pneumonias, edema pulmonar, síndrome de angústia respiratória do adulto, arritmias atriais persistentes, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, necrose tubular aguda, pancreatite aguda, síndrome do compartimento, trombozes, gangrena, coagulação intravascular disseminada, hipofosfatemia, hemólise, mioglobínúria, convulsões e insuficiência adrenal temporária^{27,28}.

Referências Bibliográficas

1. Harrison, TR – Medicina Interna, volume I, 15a. edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 2002, 55-57.
2. Incagnoli P, Bourgeois B, Teboul A, et al. - Resuscitation from accidental hypothermia of 22 degrees C with circulatory arrest: importance of prehospital management. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 2006 May; 25(5):535-8.
3. Estebe JP, Kabura L, Miorcec de Kerdanet M, et al. - Hypothermia helps in the drowned child. Report of a case. *Ann Pediatr (Paris)*, 1991 Sep;38(7):476-8.
4. White RJ - Cerebral hypothermia and circulatory arrest. Review and commentary. *Mayo Clin Proc*, 1978 Jul;53(7):450-8.
5. Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, et al. - Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke*, 1992 Oct;23(10):1454-62.
6. Nozari A, Safar P, Stezoski SW, et al. - Mild hypothermia during prolonged cardiopulmonary cerebral resuscitation increases conscious survival in dogs. *Crit Care Med*, 2004 Oct;32(10):2110-6.
7. Behringer W, Prueckner S, Safar P, et al. - Rapid induction of mild cerebral hypothermia by cold aortic flush achieves normal recovery in a dog outcome model 20-minute exsanguination cardiac arrest. *Acad Emerg Med*, 2000 Dec;7(12):1341-8.
8. Behringer W, Prueckner S, Kentner R, et al. - Rapid hypothermic aortic flush can achieve survival without brain damage after 30 minutes cardiac arrest in dogs. *Anesthesiology*, 2000 Dec;93(6):1491-9.
9. Behringer W, Safar P, Wu X, et al. - Survival without brain damage after clinical death of 60-120 minutes in dogs using suspended animation by profound hypothermia. *Crit Care Med*, 2003 May;31(5):1523-31.
10. Wu X, Drabek T, Kochanek PM, et al. - Induction of profound hypothermia for emergency preservation and

resuscitation allows intact survival after cardiac arrest resulting from prolonged lethal hemorrhage and trauma in dogs. - *Circulation*, 2006 Apr;113(16):1974-82.

11. Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, et al. - Thiopental combination treatments for cerebral resuscitation after prolonged cardiac arrest in dogs. Exploratory outcome study. *Resuscitation*, 2000 Jul;45(2):119-31.
12. Behringer W, Kentner R, Wu X, et al. - Thiopental and phenytoin by aortic arch flush for cerebral preservation during exsanguination cardiac arrest of 20 minutes in dogs. An exploratory study. *Resuscitation*, 2001 Apr;49(1):83-97.
13. Behringer W, Kentner R, Wu X, et al. - Fructose-1,6-bisphosphate and MK-801 by aortic arch flush for cerebral preservation during exsanguination cardiac arrest of 20 minutes in dogs. An exploratory study. *Resuscitation*, 2001 Aug;50(2):205-16.
14. Woods RJ, Prueckner S, Safar P, et al. - Adenosine by aortic flush fails to augment the brain preservation effect of mild hypothermia during exsanguination cardiac arrest in dogs. An exploratory study. *Resuscitation*, 2000 Mar;44(1):47-59.
15. Behringer W, Safar P, Kentner R, et al. - Antioxidant Tempol enhances hypothermic cerebral preservation during prolonged cardiac arrest in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002 Jan;22(1):105-17.
16. Nozari A, Safar P, Stezoski SW, et al. - Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*, 2006 Jun;113(23):2690-6.
17. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, et al. - Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study.
18. Safar P, Xiao F, Radovsky A, et al. - Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke*, 1996 Jan;27(1):105-13.
19. Arnaoutoglou H, Petrou A, Tefa L, et al. - Successful cardiac and cerebral resuscitation with extracorporeal circulation and mild hypothermia. *Minerva Anesthesiol*, 2006 Sep;72(9):763-6.
20. Shenaq SA, Yawn DH, Saleem A, et al. - Effect of profound hypothermia on leukocytes and platelets. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 1986;16(2):130-33.
21. Spain K. - Use of deep hypothermia circulatory arrest following ventricular laceration: a case report. *AANA*, 2004 Jun;72(#):193-5.
22. Zabala L, Ahmed MI, Denman WT – Bispectral index in a 3-year old undergoing deep hypothermia and circulatory arrest. *Paediatr Anaesth*, 2003 May;13(4):355-9.
23. Schaller MD, Fischer AP, Perret CH – Hyperkalemia: A prognostic factor during acute severe hypothermia. *JAMA*, 1990;264:1842-45.
24. Gentilello LM, Rifley WJ – Continuous arteriovenous rewarming. Report of a new technique for treating hypothermia. *J Trauma*, 1991;31:1151-54.
25. Del Rossi AJ, Cernaianu AC, Vertrees RA, et al. - Heparinless extracorporeal bypass for treatment of hypothermia. *J Trauma*, 1990;30:79-82.
26. Olsen RG – Reduced temperature afterdrop in Rhesus monkeys with radiofrequency rewarming. *Aviat Space Environ Med*, 1988;59:78-80.
27. Althaus V, Aeberhard P, Schupbach P, et al. - Management of profound accidental hypothermia with cardiorespiratory arrest. *Ann Surg*, 1982;195:492-95.
28. Schneider SM – Hypothermia: From recognition to rewarming. *Emergency Medicine Reports*, 1992;13:1-20.
29. Weinberg AD – Hypothermia. *Ann Emerg Med*, 1993 Feb;22(2):370-77.

