

Estado da publicação: O preprint não foi publicado em outro meio.

# Hipotermia cerebral seletiva prolongada no traumatismo cranioencefálico: evidências experimentais e implicações neurocirúrgicas

Amylcar Edemilson Dvilevicius, Allan Fernando Giovanini, Claudio Luciano Franck, Jose Fernando Polanski, Luiz Martins Collaço, Fernanda Marcondes Ribas, Felipe Salvagni Pereira, Gustavo Rassier Isolan

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.15109>

Submetido em: 2026-02-13

Postado em: 2026-02-13 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

A moderação deste preprint recebeu o(s) endosso(s) de:

- Osvaldo Malafaia (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>)

## **HIPOTERMIA CEREBRAL SELETIVA PROLONGADA NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO: EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E IMPLICAÇÕES NEUROCIRÚRGICAS**

### **SELECTIVE PROLONGED CEREBRAL HYPOTHERMIA IN TRAUMATIC BRAIN INJURY: EXPERIMENTAL EVIDENCE AND NEUROSURGICAL IMPLICATIONS**

Amylcar Edemilson Dvilevicius<sup>1</sup>, Allan Fernando Giovanini<sup>1</sup>, Claudio Luciano Franck<sup>1</sup>, Jose Fernando Polanski<sup>1</sup>, Luiz Martins Collaço<sup>1</sup>, Fernanda Marcondes Ribas<sup>1</sup>, Felipe Salvagni Pereira<sup>1</sup>, Gustavo Rassier Isolan<sup>1</sup>

Afiliação dos autores: <sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

#### **ORCID**

Amylcar Edemilson Dvilevicius - <https://orcid.org/0000-0003-0162-4571>

Allan Fernando Giovanini - <https://orcid.org/0000-0002-1637-2955>

Claudio Luciano Franck - <https://orcid.org/0000-0002-4326-8109>

Jose Fernando Polanski - <https://orcid.org/0000-0003-3151-2327>

Luiz Martins Collaço - <https://orcid.org/0000-0002-4326-8109>

Fernanda Marcondes Ribas - <https://orcid.org/0000-0003-4010-2717>

Felipe Salvagni Pereira - <https://orcid.org/0000-0003-2634-6176>

Gustavo Rassier Isolan - <https://orcid.org/0000-0002-7863-0112>

#### **Correspondência**

Gustavo Rassier Isolan

Email: [gisolan@yahoo.com.br](mailto:gisolan@yahoo.com.br)

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Dr. Amylcar Edemilson Dvilevicius

#### **Mensagem Central**

O traumatismo cranioencefálico é um dos maiores problemas de saúde e socioeconômicos que impactam as sociedades ao redor do mundo. Assim, revisar a literatura quanto a eficiência da hipotermia seletiva prolongada (por 12 h) associada à craniectomia descompressiva no tratamento do traumatismo cranioencefálico é pertinente.

#### **Perspectiva**

Os resultados obtidos pelos experimentos estimulam desenvolvimento de novos estudos sobre hipotermia seletiva em tempo maior de exposição, por volta de 24 h, e com análises da sua ação em relação aos marcadores inflamatórios e quemoquinas. A literatura atual ainda mostra a necessidade de mais informações relevantes sobre os efetivos benefícios dessa terapêutica.

#### **Declaração de disponibilidade de dados de pesquisa**

Este manuscrito trata-se de uma revisão integrativa e, portanto, não gerou dados primários. Todos os dados utilizados derivam exclusivamente de artigos previamente

publicados e disponíveis publicamente em bases científicas, incluindo SciELO, PubMed, Scopus e Google Scholar. Não foram produzidos conjuntos de dados originais, planilhas experimentais, imagens laboratoriais ou qualquer tipo de dado primário que exija depósito em repositório de acesso aberto. Para atender às diretrizes de Ciência Aberta do SciELO Preprints, declaramos que não há dados a serem disponibilizados além das próprias referências citadas, que são de acesso público. Assim, a pesquisa se baseia integralmente em informações secundárias obtidas de literatura científica já publicada, não havendo novos dados a serem compartilhados.

Este artigo como preprint possui endosso do Prof. Dr. Osvaldo Malafaia - <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>

### **Contribuição dos autores**

Amylcar Edemilson Dvilevicius – Conceituação, Redação (esboço original)  
Allan Fernando Giovanini – Análise formal, Redação (revisão e edição)  
Claudio Luciano Franck – Conceituação, Redação (revisão e edição)  
Jose Fernando Polanski – Análise formal, Redação (esboço original)  
Luiz Martins Collaço - Conceituação, Redação (revisão e edição)  
Fernanda Marcondes Ribas - Conceituação, Redação (esboço original)  
Felipe Salvagni Pereira – Análise formal, redação (revisão e edição)  
Gustavo Rassier Isolan – Supervisão, Administração do projeto

**RESUMO - Introdução:** O traumatismo cranioencefálico é um dos maiores problemas de saúde e socioeconômicos que impactam as sociedades ao redor do mundo.

**Objetivo:** Revisar a literatura quanto a eficiência da hipotermia seletiva prolongada (por 12 h) associada à craniectomia descompressiva no tratamento do traumatismo cranioencefálico. **Método:** Revisão integrativa feita colhendo dados em plataformas virtuais. Inicialmente foi realizada busca por descritores DECs relacionados ao tema, utilizando os seguintes termos: “traumatismo cranioencefálico; hipotermia; hipotermia seletiva; craniotomia descompressiva” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo e os escolhidos foram lidos na íntegra. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus.

**Resultado:** Considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema incluíram-se 73 artigos. **Conclusão:** Os resultados obtidos pelos experimentos estimulam desenvolvimento de novos estudos durante tempo maior de exposição à hipotermia, por volta de 24 h, e com análises da ação da hipotermia seletiva em relação aos marcadores inflamatórios e quemoquinas. Essa proposta deve dar mais informações relevantes sobre os efetivos benefícios dessa terapêutica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Traumatismo cranioencefálico. Hipotermia. Hipotermia seletiva. Craniotomia descompressiva.

**ABSTRACT - Introduction:** Traumatic brain injury is one of the major health and socioeconomic problems impacting societies worldwide. **Objective:** To review the literature regarding the effectiveness of prolonged selective hypothermia (for 12 hours) associated with decompressive craniectomy in the treatment of traumatic brain injury.

**Method:** An integrative review was conducted by collecting data from online platforms. Initially, a search was performed using DEC descriptors related to the topic, using the following terms: "traumatic brain injury; hypothermia; selective hypothermia; decompressive craniotomy" with AND or OR search, considering the title and/or abstract, and the selected articles were read in full. The material for reading and

analysis was selected from the SciELO, Google Scholar, PubMed, and Scopus platforms. **Result:** Considering only those with the greatest relevance to the topic, 73 articles were included. **Conclusion:** The results obtained from the experiments encourage the development of new studies with longer exposure times to hypothermia, around 24 hours, and with analyses of the action of selective hypothermia in relation to inflammatory markers and chemokines. This proposal should provide more relevant information about the effective benefits of this therapy.

**KEYWORDS:** Traumatic brain injury. Hypothermia. Selective hypothermia. Decompressive craniectomy.

## INTRODUÇÃO

A utilização da hipotermia na prática médica vem ocorrendo desde a década de 1940, reforçados por diversos relatos das décadas de 1950 e 60, porém as complicações advindas da sua utilização, como coagulopatias, arritmias cardíacas, pneumonias graves e distúrbios metabólicos, levaram nas décadas seguintes à diminuição em suas indicações para utilização e certo desuso no arsenal terapêutico convencional.<sup>1-6</sup>

Nas décadas de 1980 e 1990 diversos autores desenvolveram trabalhos pertinentes com a utilização da hipotermia sistêmica leve e moderada, dando novas diretrizes para sua utilização e efetividade, e com níveis de resfriamento corporal menor, apresentaram menos complicações.<sup>7-17</sup>

Posteriormente foram relatados estudos utilizando-se o resfriamento especificamente do crânio, denominada como hipotermia seletiva ou locorregional. Diversos trabalhos revelaram resultados promissores em lesões isquêmicas cerebrais no tratamento de lesão inflamatória.<sup>18-20</sup>

Atualmente a utilização da hipotermia sistêmica leve e moderada é conhecida e amplamente relatada, sendo comprovada em diversos relatos seus benefícios na proteção cerebral. Sua aplicação está indicada nas diretrizes da *American Heart Association* e nas revisões sistemáticas de *Cochrane Collaboration* para doentes que permanecem comatosos após reversão da parada cardiorrespiratória. São citados no tratamento de acidente vascular encefálico isquêmicos (AVE/i) extensos e nos TCE graves, que podem se beneficiar dessa terapia. Contudo, sua indicação ainda é controversa.<sup>21-24</sup> Já com a hipotermia seletiva, as informações na literatura são menores, necessitando mais trabalhos que possam demonstrar sua efetividade.

O objetivo desta revisão integrativa foi atualizar o tema focando na eficiência da hipotermia seletiva associada à craniectomia descompressiva em traumatismo cranioencefálico.

## MÉTODO

Revisão integrativa feita colhendo informações para leitura e análise a partir de pesquisa *online* em plataformas virtuais. Inicialmente foi realizada busca por descritores DEC's relacionados ao tema, utilizando os seguintes termos: "traumatismo cranioencefálico; hipotermia; hipotermia seletiva; craniotomia descompressiva." com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo e os escolhidos foram lidos na íntegra. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos incluindo-se 73 artigos.

## DISCUSSÃO

Traumatismos cranioencefálicos (TCE) atingem mais de 2 milhões de pessoas por ano nos EEUU com prevalência em 18, 4% da população geral. Eles são responsáveis por 40% das mortes causadas por lesões agudas atendidas nas emergências, com 52.000 mortes/ano. Dos sobreviventes, 200.000 necessitarão hospitalização e, destes, 70-90.000 ficam com sequelas permanentes inclusive cerca de 2.500 em estado vegetativo. Ao redor do mundo, estima-se 64-74 milhões de TCE ao redor do mundo por ano.<sup>25,26</sup>

A prevenção deles é o foco principal de atenção em todo o mundo, através das mais variadas campanhas de conscientização da população. Aliado a rápido diagnóstico e tratamento, seja ele cirúrgico ou na terapia intensiva, o objetivo sempre foi e continua sendo, tentar equacionar a lesão primária cerebral (aquela causada diretamente pelo trauma) e minimizar ao máximo os efeitos deletérios da lesão secundária desencadeados pela hipóxia, hipotensão, edema cerebral. Uma das formas mais antigas e eficazes de proteção cerebral (neuroproteção) é a hipotermia.<sup>25,27</sup>

Ela é definida como a diminuição da temperatura abaixo de 36 °C indicada para promover a neuroproteção. De acordo com a intensidade do resfriamento corpóreo pode-se estabelecer quatro níveis de temperatura-alvo, a saber: 35-32 °C leve; 32-28 °C, moderada; 28-20 °C, acentuada, e inferior a 20 °C profunda.<sup>28</sup>

O tratamento pode ser dividido em dois grandes grupos: hipotermia sistêmica ou corpórea - induzida através do resfriamento do corpo todo com conseqüente resfriamento do encéfalo - e a hipotermia seletiva, em que através do resfriamento exclusivo do encéfalo, mantém-se a temperatura do restante do corpo em níveis normais.<sup>28-31</sup>

Na antiguidade, entre egípcios, romanos e gregos, a hipotermia foi utilizada com intenções terapêuticas, principalmente no controle de hemorragias. Durante as guerras napoleônicas, o cirurgião francês Barão Dominique Jean Larrey, notou que soldados feridos próximos a fogueiras tinham menos chance de sobreviver em comparação àqueles que eram mantidos em baixas temperaturas.<sup>32,33</sup>

A utilização da hipotermia nos tempos mais modernos como tratamento foi relatada primeiramente em 1940 por Fay<sup>5,6</sup>, neurocirurgião da Filadélfia que descreveu sua utilização no tratamento de pacientes com traumatismo cranioencefálicos e alívio da dor naqueles com câncer, fazendo-se o resfriamento da superfície corporal (por volta de 27°C). Seu trabalho levou à utilização em diversos procedimentos neurocirúrgicos e em cirurgia cardiotorácica, onde a hipotermia profunda (15-22°C) demonstrou ser método efetivo de neuroproteção.<sup>5,6</sup>

Seguiram-se numerosos trabalhos desenvolvidos principalmente nas décadas de 1950 e 1960 em diversas áreas da neurocirurgia, na busca do desenvolvimento das técnicas de hipotermia e sua melhor efetividade.<sup>4,34</sup> As primeiras técnicas e a maioria das técnicas utilizadas ainda hoje têm como objetivo o resfriamento corporal, seja ele com a colocação de gelo ou substâncias geladas sobre o corpo ou através de circulação extracorpórea, o que se define como hipotermia sistêmica.<sup>3,35,35-39</sup>

Entre a década de 1960 e o início dos anos 1980, muitos estudos clínicos foram realizados em casos de traumatismo cranioencefálicos grave, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e em neurocirurgias, como em aneurismas complexos. Porém, o uso da hipotermia foi gradualmente diminuído pelas complicações observadas na

evolução: graves infecções pulmonares, disfunções cardíacas (arritmias) e distúrbios microcirculatórios induzidos pela trombocitopenia.<sup>10,12,38</sup>

Mais recentemente Szczygielski et al.<sup>39</sup> em 2017 descreveram efeitos promissores com a utilização da hipotermia seletiva associado com craniectomia descompressiva em estudo experimental de TCE em camundongos. Avaliações com ressonância magnética de 9 tesla e anatomopatológicas, demonstraram lesões menores no grupo de animais tratado com a associação da hipotermia e craniectomia descompressiva. Já em 2024, Alarnous et al.<sup>40</sup> descreveram novo equipamento para hipotermia seletiva em TCE e AVE/I isquêmico - Thermo-Pelt® - com resultados promissores em experimentos *in-vitro* na redução da temperatura.

Lesões secundárias ao TCE, como o edema, isquemia cerebral e redução na pressão de perfusão cerebral causada pela elevação da pressão intracraniana (PIC), têm sido consideradas como importantes alvos no tratamento. Fatores que promovem estas mudanças fisiopatológicas - a presença de radicais livres, disfunção na barreira hematoencefálica, níveis elevados de aminoácidos excitatórios, ação inflamatória (citoquinas e quemoquinas) e altas concentrações de cálcio intracelular - têm sido relatados como objetivos na terapêutica, observando-se em diversos estudos animais os mecanismos de lesão cerebral e promovendo estratégias de neuroproteção.<sup>42,43</sup>

### **Conceitos e mecanismos de lesão cerebral**

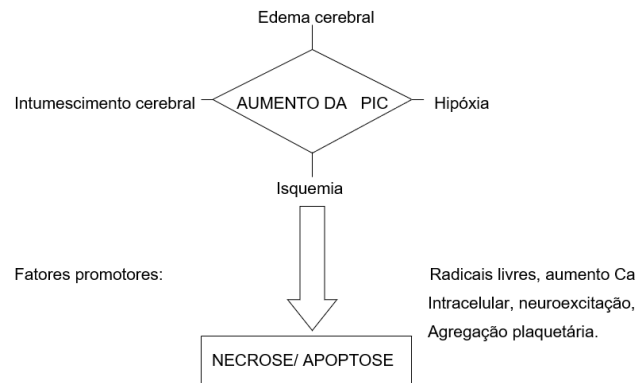
Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia dos TCEs terem evoluído significativamente nas últimas três décadas, o desafio de desenvolver mais e melhores estratégias no tratamento persistem. É estabelecido que os efeitos do TCE não se limitam aos eventos ocorridos no momento do impacto traumático. Essas lesões iniciais são denominadas lesões cerebrais primárias. Os eventos que ocorrem minutos, horas e até mesmo dias após o trauma, são denominados de lesões cerebrais secundárias e têm sido alvo de diversos estudos experimentais e clínicos a fim de confirmar a eficiência de diversos tratamentos e estabelecer novas possibilidades terapêuticas.<sup>42</sup>

A hipotermia, independente da forma de aplicação (sistêmica ou seletiva), tem por objetivo evitar as consequências da lesão cerebral secundária, levando à proteção cerebral. O tecido cerebral lesado primariamente no trauma, dificilmente sobrevive. Já os mecanismos que causam lesão cerebral de maneira secundária, como o edema cerebral, isquemia e redução na pressão de perfusão cerebral (causada pela elevação da pressão intracraniana), são considerados os alvos no tratamento no estágio agudo. Os fatores que promovem estas mudanças fisiopatológicas como os radicais livres, disfunção na barreira hematoencefálica, níveis de aminoácidos excitatórios e altas concentrações de cálcio intracelular, são considerados no tratamento.<sup>41,43,44</sup>

A lesão cerebral primária envolve a destruição do tecido cerebral, lesão na vasculatura e liberação de potássio e substâncias vasoativas. Estas mudanças desenvolvem-se imediatamente na isquemia cerebral que acompanha paralisia sináptica e disfunção cardiopulmonar temporária. Estudos experimentais mostraram que a liberação inicial dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato modulados pelos radicais de óxido nítrico constitutivo, são relatados no aumento dos íons de cálcio intracelular no tecido cerebral lesado. A liberação de glutamato, altos níveis de cálcio intracelular e presença de radicais livres constitutivos impõem severa lesão na homeostase intracelular e causam disfunção de membrana.

O tecido cerebral rico em protrombina, quando severamente lesado, leva a distúrbios da microcirculação com progressão rápida da isquemia cerebral seguido por edema cerebral e elevação da PIC. Isquemia cerebral, edema cerebral e elevação

são as maiores alterações fisiopatológicas nos estágios agudos do traumatismo cranioencefálico agudo. Pela alteração fisiopatológica, a elevação da PIC leva à redução da pressão de perfusão cerebral e isquemia cerebral com síndromes compartimentais.<sup>45</sup>



Fonte: Hayashi e Dietrich<sup>55</sup>

**FIGURA 1** - Mecanismos de lesão cerebral no TCE e fatores promotores

Quando a PIC está acima de 20-25 mmHg começa a redução da PPC, pois estes valores são maiores do que a pressão capilar cerebral. Portanto, na unidade de terapia intensiva é fundamental naqueles com traumatismo cranioencefálico grave manter a PPC acima de 80 mmHg e a PIC abaixo de 20 mmHg.<sup>46</sup> Estudos anteriores já mostraram que a destruição tecidual, ingurgitamento vascular, edema cerebral e inflamação por citocinas com disfunção da barreira hematoencefálica, foram considerados como causas de edema cerebral e elevação da PIC que, antes da sua elevação e progressão do edema cerebral, promovem mudanças funcionais na permeabilidade vascular que se iniciam entre 1-15 h promovendo lesão neuronal seletiva e específica nos núcleos da base. O mecanismo de liberação de aminoácidos excitatórios (glutamato), tem sido nomeado como o maior responsável pela morte neuronal. No manuseio dos TCEs graves, a prevenção da neuroexcitação é muito importante.<sup>41,47</sup>

Considera-se que a recuperação completa do tecido cerebral primariamente lesado é difícil. Portanto, o objetivo na terapia intensiva é o manuseio e proteção das lesões secundárias causadas pelo edema cerebral, elevação da PIC, reações dos radicais livres, mudanças na coagulação intravascular, disfunção da barreira hematoencefálica, perda da autorregulação vascular e fluxo sanguíneo cerebral causados pela lesão primária.

#### **As diferenças no mecanismo de lesão cerebral em modelos experimentais e em humanos: reação neuro-hormonal e inflamatória.**

O tratamento clínico dos pacientes com traumatismo cranioencefálico foi baseado em informações derivadas de estudos experimentais em animais. Entretanto, as diferenças entre espécies de animais para humanos neste tipo de lesão, incluídas alterações fisiopatológicas, não são totalmente claras. Uma das diferenças é o efeito da anestesia. O mecanismo de lesão direta como a necrose, isquemia, edema cerebral, elevação da PIC e lesão cerebral não específica causada pela neuroexcitação apoptótica, não são diferentes entre pacientes e modelos experimentais. Porém, a reação de estresse sistêmico é mais acentuada em humanos

do que em modelos, devido à reação neuro-hormonal associada ao estresse e limitada sob a anestesia. Nos estudos experimentais de traumatismo cranioencefálico grave, as reações neuro-hormonais associadas ao estresse causados pelo estímulo do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e eixo hipotálamo-pituitário-tireoide são prevenidos pela anestesia, como também mudanças no hemometabolismo, hiperglicemia insulinoresistente, disfunção imune, acúmulo térmico cerebral (*“thermo-pooling”*), disfunção na barreira hematoencefálica e hipóxia neuronal associada à disfunção de hemoglobina.<sup>48</sup>

Em pacientes clínicos, especialmente nos gravemente traumatizados, a estimulação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal ocorre por mediadores químicos do tecido lesado ou pela lesão direta. Estes estresses produzem a liberação de muitos hormônios neuroendócrinos, como vasopressina, catecolaminas e hormônios pituitários. Essas reações neuro-hormonais associadas ao estresse diferem de paciente para paciente, dependendo da gravidade do trauma, idade e sexo. Estas mudanças fisiopatológicas associadas à estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal também produzem hipóxia neuronal, mesmo com controle normal de PaO<sub>2</sub>, carregamento de oxigênio, fluxo sanguíneo cerebral e pressão de perfusão pela diminuição da liberação de oxigênio da hemoglobina (mascarando a hipóxia neuronal). Estas lesões neuronais associadas ao estresse decidem o prognóstico clínico mais diretamente do que o edema cerebral e a elevação da pressão intracraniana nos pacientes com TCEs graves. Os mecanismos precisos de lesão cerebral pelas reações neuro-endocrinológicas continuam em pesquisa.<sup>33,48,49</sup>

O sistema nervoso central tem fonte rica de mediadores inflamatórios. Células do encéfalo - neurônios, astrócitos e micróglia - demonstraram capacidade de sintetizar vários mediadores imunológicos, incluindo citoquinas, quemoquinas e proteínas ativadoras do complemento. Diversos trabalhos nas últimas décadas relatam que esses mediadores inflamatórios podem ter tanto ação neurotóxica, quanto função neuroprotetiva.<sup>50,51</sup>

No TCE o tecido cerebral lesado libera muitas citoquinas pró-inflamatórias, como por exemplos a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Estas interleucinas estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal a liberar catecolaminas para manter a circulação cardiopulmonar-cerebral. Porém, o controle adequado do volume de catecolaminas liberado para diferentes níveis de lesão não é preciso.

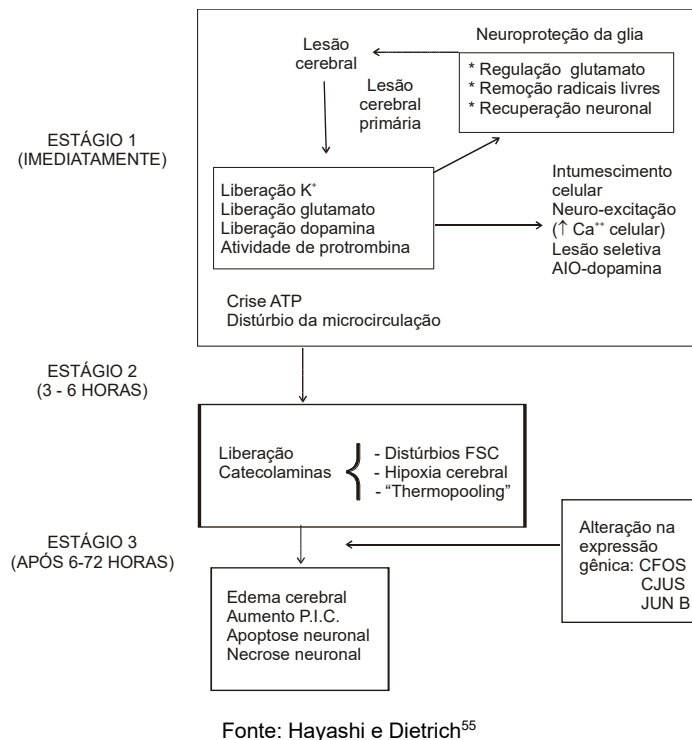
Em pacientes com TCE grave, reações hormonais “superprotetoras” ocorrem produzindo excesso de liberação de catecolaminas e vasopressina. O excesso de catecolaminas causa instabilidade na função cardíaca, acúmulo térmico cerebral (*“thermo-pooling”*), hiperglicemia insulinoresistente e diminuição na liberação de oxigênio da hemoglobina causado pela baixa 2,3-difosfoglicerato nas células sanguíneas. O excesso de liberação de vasopressina ativa a produção de citoquinas pró-inflamatórias, disfunção na barreira hematoencefálica e promove encefalite pela citoquinas. Portanto, em pacientes com TCE grave o mecanismo de lesão não é tão simples como o observado nos estudos em modelos animais. Nesses estudos, algumas reações como do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal não são aparentes sob efeito da anestesia.<sup>52,53</sup>

Os mecanismos de lesão cerebral no TCE grave são sumarizados em 3 mecanismos principais: 1) hipóxia neuronal e distúrbio metabólico associado à disfunção da hemoglobina e hiperglicemia insulinoresistente; 2) disfunção neuro-hormonal da barreira hematoencefálica e crise imune; e 3) lesão seletiva radical do

sistema nervoso para a dopamina A10. Nenhum destes mecanismos são relatados em estudos experimentais em animais.

No mecanismo de lesão cerebral, os elementos que afetam o estado vegetativo em diferentes espécies não são discutidos. É claro que reações emocionais, qualidade de memória e nível de pensamento não são similares em humanos e animais. Para a dopamina A10 foi demonstrada sua relação às funções de memória, volição, pensamento e excitação, lesões maciças nos hemisférios cerebrais. As lesões seletivas no sistema nervoso para a A10 causam alteração na emoção, volição, pensamento, memória e personalidade levando ao estado vegetativo. A liberação da dopamina do sistema nervoso após traumatismo cranioencefálico grave produz radicais hidróxido neurotóxico que são gerados pelas reações de oxigênio e dopamina liberada do tecido cerebral.<sup>54,55</sup>

Sugere-se que temperaturas cerebrais abaixo de 34°C podem prevenir a liberação de dopamina cerebral. O manuseio dela entre 32-34°C com oxigenação neuronal suficiente é muito satisfatória na prevenção da lesão da memória e emoção em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave com escala de coma de Glasgow abaixo de 6.<sup>56</sup> (Figura 2)



**FIGURA 2** - Dinâmica dos eventos relacionados a lesão cerebral no TCE grave

### **A utilização da hipotermia sistêmica atualmente e as perspectivas de utilização da hipotermia seletiva**

Mediante as informações disponíveis na literatura, a utilização da hipotermia ganhou novos rumos a partir da década de 1980 com a utilização da hipotermia sistêmica leve (34-36°C) e moderada (32-34°C) obtendo melhores resultados no tratamento do TCE grave. Com hipotermia sistêmica entre 32-33°C foram relatados menos complicações sistêmicas, como arritmias cardíacas, coagulopatias, hipocalcemia e infecções (principalmente pneumonias). Outras complicações menos

frequentes são trombocitopenia, hiperamilasemia, alterações cardíacas nos intervalos PR e QT, e bradicardia sinusal.<sup>57-59</sup>

São necessários mais estudos controlados, multicêntricos e randomizados para melhor direcionar as indicações e maneiras de utilizar esta terapêutica, sugerindo-se que a hipotermia de 32°C pode ser indicada por ter boa tolerância, leva melhora da PIC e oxigenação cerebral.<sup>60</sup>

A hipotermia sistêmica é recomendada no período após parada cardiorrespiratória que evoluiu com restauração cardiorrespiratória dentro de 60 min, sem recuperação neurológica adequada. A utilização da hipotermia no período pós-ressuscitação de taquicardia e fibrilação ventricular baseia-se em diversos estudos clínicos.<sup>21,23</sup> Nesses pacientes, a hipotermia deve ser rapidamente iniciada, podendo aumentar a sobrevida.

Estudos observacionais indicaram que paciente com AVEi e temperatura corpórea mais elevada apresentaram pior desfecho neurológico. Ou seja, a hipertermia deve ser evitada. Estudos pré-clínicos em modelos experimentais, sugerem que a hipotermia é tratamento neuroprotetor promissor para o AVEi, embora seu papel não esteja estabelecido nesta condição. A hipotermia apresenta efeito biológico limitado na região central do tecido infartado. Contudo, atua em região de penumbra isquêmica, modulando os processos bioquímicos de lesão e morte celular. A redução acentuada da atividade metabólica em região de penumbra isquêmica através da hipotermia pode evitar lesões celulares secundários.<sup>24</sup>

A hipotermia indicada para o AVEi foi avaliada por casuísticas com amostras pequenas, as quais sugeriram que este procedimento é seguro e viável. A indução da hipotermia moderada pode auxiliar no controle da hipertensão intracraniana causada pelo infarto isquêmico maligno do território da artéria cerebral média e, conseqüentemente, melhorar o resulta do clínico dos pacientes. É possível também associar a hipotermia com hemicraniectomia descompressiva naqueles que evoluem com infarto maligno do território da artéria cerebral média. Estudo prospectivo e randomizado<sup>63</sup> avaliou 25 pacientes que apresentavam infarto isquêmico agudo acometendo mais de 2/3 de um hemisfério cerebral. Seis meses depois, utilizando a escala de AVE do *National Institutes of Health* dos EUA, a comparação entre o grupo submetido à descompressão cirúrgica isolada e aquele tratado com descompressão cirúrgica e hipotermia sistêmica moderada revelou tendência de resultado neurológico mais favorável no grupo submetido à combinação com hipotermia, embora sem significância estatística.

Outra possibilidade na utilização da hipotermia seria nas hemorragias subaracnoideas de origem aneurismática, pois pacientes com vasoespasma severo, isquemia encefálica e hipertensão intracraniana apresentam mortalidade de 95%.

A utilização em crianças recém-nascidas com sofrimento perinatal (hipóxia, anóxia), infartos cerebrais e pós-parada cardíaca têm demonstrado resultados favoráveis.

Efeitos colaterais da hipotermia sistêmica leve e moderada também têm sido descritas, como a redução da atividade enzimática, alteração na farmacocinética e farmacodinâmica, alteração na resposta neuromuscular, mudanças na atividade elétrica espontânea e respostas evocadas. Complicações incluem no pós-operatório tremores e isquemia miocárdica, infecções de ferida operatória resistentes e coagulopatias com aumento da perda sanguínea peroperatória.<sup>62-66</sup>

### **Métodos para realização de hipotermia seletiva cerebral**

Diversas tentativas foram descritas nos últimos 50 anos com intenção de desenvolver técnicas de hipotermia direcionada ao resfriamento unicamente do encéfalo, seja por perfusão ou injeção de substâncias geladas ou resfriamento direto do crânio por métodos diversos. Porém, desde o trabalho pioneiro de Senning & Olsson<sup>67</sup> até hoje, após diversos estudos experimentais com as diversas técnicas já mencionadas, a hipotermia seletiva - denominação corrente na literatura - possui poucos estudos clínicos com metodologia que estimule a adoção da terapêutica de maneira corriqueira nas terapias intensivas, indicando a necessidade de estudos amplos, controlados, randomizados, pois os indícios de eficácia desta terapêutica justificam aprofundamento.

Existem na literatura diversas descrições sobre métodos não invasivos e invasivos para realizar a hipotermia seletiva cerebral. Choi & Pile-Spellman<sup>68</sup> em 2018 publicaram revisão ampla sobre os métodos dessa hipotermia.

Métodos de resfriamento cerebral seletivo mais invasivos podem ser divididos em dois grupos, ou seja, utilizando o resfriamento a partir das artérias e veias (técnicas endovasculares) e resfriamento intracraniano por condução e transferência convectiva estudados por vários autores.<sup>71,72</sup>

Dvilevicius e Prandini<sup>72</sup> desenvolveram em 2008 técnica para o tratamento do TCE grave com a utilização da hipotermia seletiva ou locorregional (resfriamento do encéfalo, mantendo constante a temperatura corporal) associada à craniectomia descompressiva com resultados promissores durante a realização de hipotermia seletiva pelo período de 6 h. Porém, para a evolução do estudo e verificação mais profunda da sua efetividade, ampliou-se o tempo de análise para o período de 12 h. Manteve-se os espécimes anestesiados durante todo o período de análise e realizando tratamento hipotérmico seletivo por 12 h com bolsa de látex com gelo, afixada gentilmente sobre a região exposta. Para mensurar a extensão da lesão cerebral produzida, e posteriormente analisar a eficiência do experimento, optou-se pela contagem dos neurônios lesados por campo. Os resultados obtidos nesse estudo, demonstraram que o grupo tratado com hipotermia seletiva teve menor contagem de neurônios lesados por campo em comparação ao grupo controle, demonstrando diferença estatística significativa ( $p < 0,001$ ). O tratamento pelo período maior (12 h), foi mais efetivo na prevenção da lesão neuronal, tendo em vista o aumento do número de neurônios lesados no grupo controle de 12 h, e a comparação gráfica com os resultados obtidos no trabalho anterior em que foram analisados pelo período de 6 h.<sup>72</sup>

### **Perspectivas na utilização da hipotermia seletiva encefálica associada à craniectomia**

A hipotermia seletiva é opção de tratamento promissora no tratamento do TCE grave. Acredita-se que associado com craniectomia descompressiva, em casos selecionados terá amplificado sua efetividade. Relatos de vários autores demonstraram uso com sucesso da hipotermia seletiva, tanto em estudos experimentais, como em estudos clínicos com humanos.<sup>64,73</sup>

Infelizmente os ensaios clínicos focados exclusivamente em hipotermia seletiva ainda são escassos, sem metodologia adequada e/ou sem o poder estatístico mais relevante.

Posteriormente confirmando-se mais uma vez sua eficácia e baseados nos preceitos éticos, possivelmente poder-se-á desenvolver estudos clínicos pertinentes. A técnica descrita é de fácil e rápida realização e custo acessível, podendo tornar-se

boa alternativa terapêutica. A futura realização de ensaios clínicos bem desenhados, multicêntricos randomizados, com grupos bem definidos (por exemplo em pacientes com elevação persistente da PIC, após craniectomia), usando técnicas como catéteres intra-arteriais e craniectomia adjunta ao resfriamento focal, monitorização multimodal (inclusive da PIC e temperatura cerebral), parece ser necessário para clarificar a eficiência clínica.

## CONCLUSÃO

Na translação dos estudos experimentais para a produção de estudos clínicos, existem desafios. Os resultados obtidos pelos experimentos estimulam os esforços no desenvolvimento de novos estudos, inicialmente durante tempo maior de exposição à hipotermia, provavelmente por volta de 24 h. Opções de estudo experimental com análises da ação da hipotermia seletiva em relação a marcadores inflamatórios e quemoquinas, devem dar mais informações relevantes sobre os benefícios dessa terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Adams JE, Wylie EJ. Value of hypothermia and arterial occlusion in the treatment of intracranial aneurysms. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;108:631-5.
2. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959;38(6):423-8.
3. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps VA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery: Use of artificial pacemaker for cardiac standstill and cardiac rewarming in general hypothermia. *Ann Surg* 1950;132:531-43. <https://doi.org/10.1097/0000658-195009000-00018>
4. Bigelow WC. Methods for inducing hypothermia and rewarming. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1959;80:522-32. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1959.tb49229.x>
5. Fay T. Observations on prolonged human refrigeration. *NY State J Med.* 1940; 40:1351-4.
6. Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Assoc Res Nerv Ment Dis Proc.* 1943;24:611-9.
7. Clasen RA, Pandolf S, Russel J, Stuart D, Hass GM. Hypothermia and hypotension in experimental cerebral edema. *Arch Neurol* 1968;19(5):472-86. <https://doi.org/10.1001/archneur.1968.00480050042004>
8. Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG, Jenkins LW, Hamm RJ, Hayes RL. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991;11(1):114-21. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1991.13>
9. Clifton GL, Christensen ML. Use of moderate hypothermia during elective craniotomy. *Texas Med.* 1993;88(12):66-9.
10. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, et al. A phase II trial of systemic hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma.* 1993;10(3):263-71. <https://doi.org/10.1089/neu.1993.10.263>
11. Clifton GL, Allen S, Berry J, Koch SM. Systemic hypothermia in treatment of brain injury. *J Neurotrauma.* 1992;9(2):487-95.
12. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith-Junior KR, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344(8):556-63. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102223440803>
13. Dietrich WD, Alonso O, Busto R, Globus M, Ginsberg M. Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the cat. *Acta Neuropathol* 1994;87(3):250-8. <https://doi.org/10.1007/BF00296740>
14. Dietrich WD, Busto R, Halley M, Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1990;49(5):486-97. <https://doi.org/10.1097/00005072-199009000-00004>
15. Dietrich WD, Alonso O, Halley M. Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *J Neurotrauma.* 1994;11(3):289-301. <https://doi.org/10.1089/neu.1994.11.289>
16. Dietrich WD, Alonso O, Halley M, Busto R. Delayed posttraumatic brain hyperthermia worse outcome after fluid percussion brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *Neurosurgery.* 1996;38(3):533-41. <https://doi.org/10.1097/00006123-199603000-00023>
17. Dietrich WD, Bramlett HM. The evidence for hypothermia as a neuroprotectant in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2010;7:43-50. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.015>

18. Prandini MN, Laccana SN, Vallente PR, Stavale JN. Regional mild hypothermia in the protection of ischemic brain. *Acta Cir Bras.* 2002;17(4):232-5. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502002000400006>
19. Prandini MN, Neves A, Lapa AJ, Stavale JN. Mild hypothermia reduced polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation. *Arq NeuroPsiquiatr.* 2005;63(3B):779-84. <https://doi.org/1590/s0004-282x2005000500012>
20. Prandini MN, Ribeiro C, Lacanna SN, Cavalcante HR. Protocol to the induction of loco-regional mild hypothermia for temporary clipping in the surgery of the middle cerebral artery aneurysm. *J Bras Neurocirurg.* 2009;20:33-38. <https://doi.org/10.22290/jbnc.v20i1.715>
21. Arrich J, Holzer M, Havel C, Mullner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD004128. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004128.pub3>
22. Fox JL, Vu EN, Doyle-Waters M, Brubacher JR, Abu-Laban R, Hu Z. Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review. *CJEM.* 2010;12(4):355-64. <https://doi.org/10.1017/s1481803500012471>
23. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: Post-Cardiac Arrest Care: 2010. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):768-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971002>
24. Yenari MA, Hemmen TM. Therapeutic Hypothermia for Brain Ischemia: Where Have We Come and Where Do We Go? *Stroke.* 2010;41(10 Suppl):72-4. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595371>
25. Algattas H, Huang JH. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate and late phases post-injury. *Int J Mol Sci.* 2014;15(1):309-41. <https://doi.org/10.3390/ijms15010309>
26. Karamian A, Lucke-Wold B, Seifi A. Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population of the USA: a meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2024.1-10. <https://doi.org/10.1159/000540676>
27. Nogueira GN, Tifton CMS, Gonçalves PCZ, Dos Santos EAA, Gonçalves RF, Santos LEA, et al. Uso da telemedicina em traumatismos craniano: up to date 2024. *BioSCIENCE.* 2024;82(S1):e012.
28. Marx JA, Hockberger RS et al. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. Philadelphia Mosby/Elsevier; 2006.
29. Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med.* 1997;336(24):1730-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199706123362407>
30. Tanaka M, Nagasaki G, Nishikawa T. Moderate hypothermia depresses arterial baroreflex control of heart rate during and delay its recovery after general anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 2001;95(1):51-5. <https://doi.org/10.1097/00000542-200107000-00013>
31. Weisser J, Martin J, Bisping E, Maier LS, Beyersdorf F, Hasenfuss G, et al. Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function. *Basic Res Card.* 2001;96(2):198-205. <https://doi.org/10.1007/s003950170071>
32. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015;72(3):355-62. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3558>
33. Dardiotis E, Karanikas V, Paterakis K, Fountas K, Hadjigeorgiou GM. Traumatic brain injury and inflammation: emerging role of innate and adaptive immunity. *Brain Injury – Pathogenesis, Monitoring, Recovery and Management.* 2012. Cap 2:23-28. <https://doi.org/10.5772/27840>
34. Drew CE, Anderson IM. Profound hypothermia in cardiac surgery: Report of three cases. *Lancet.* 1959;1(7076):748-50. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(59\)91825-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(59)91825-2)
35. Rosomoff HL, Gilbert R. Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia. *Am J Physiol.* 1955;183(1):19-22. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1955.183.1.19>
36. Shumway WE, Lower RR. Tropical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. *Surg Forum.* 1959;10:563.
37. Rosomoff HL, Shulman K, Raynor R, Grainger W. Experimental brain injury and delayed hypothermia. *Surg Gynecol Obstet.* 1960;110:27-32.
38. Ishige N, Pitts LH, Berry I, Carlson SG, Nishimura MC, Moseley ME, et al. The effect of hypoxia on traumatic head injury in rats: alterations in neurologic function, brain edema and cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:759-767.
39. Szczygielski J, Muller A, Mautes AE, Sippi C, Glameanu C, Schwertfegger K et al. Selective brain hypothermia mitigates brain damage and improves neurological outcome after post-traumatic decompressive craniectomy in mice. *J Neurotrauma.* 2017;34(8):1623-35. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4615>
40. Alarnous H, Phan P, Abdellatif Y, Wang D, Thomas M and Pizziconi V. Selective brain hypothermia induced by Thermoelectric cooling. *Stroke.* 2024;55 (suppl 1) – hyyps://doi.org/10.1161/str.55.suppl\_1TP288
41. Hayashi N, Dietrich DW. Brain hypothermia treatment. Berlin Heidelberg New York Tokio – Springer. 2004;43-67.
42. Oliveira LBC, Malafaia O, Tabushi FI, Carvalhal SRS, Ioshii SO, Schuh R, et al. Análise de citocinas e CD68 na aorta: novos parâmetros para estudo da inflamação no diabete melito tipo 2. *BioSCIENCE.* 2025;83(S2):e00023.
43. Foda MAAE, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: morphological characterization. *J Neurosurg.* 1999;80(2):301-13. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.2.0301>
44. Kobata H. Clinical insights and future directions in hypothermia for severe traumatic brain injury: a narrative review. *J Clin Med.* 2024,13(14),4221; <https://doi.org/10.3390/jcm13144221>

45. Feng H, Huang G, Gao L, Tan H, Liao X. Effect of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on outcome prediction of severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol*. 2000;3:226-30.
46. Nogueira GN, Araújo MB, Gonçalves RF, Dos Santos EAA, Gonçalves PCZ, Ribas FM, et al. Alteração tomográfica em hospital primário não é sinônimo de encaminhamento. *BioSCIENCE*. 2024;82(S1):e010.
47. Macintosh TK. Neurological sequelae of traumatic brain injury: therapeutic implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1994;6:109-62.
48. Corte FD, Mancini A, Valle D, Gallizzi F, Carducci P, Migani V, et al. Provocative hypothalamopituitary axis tests in severe head injury: correlations with severity and prognosis. *Crit Care Med*. 1998;26(8):1419-26. <https://doi.org/10.1097/00003246-199808000-00030>
49. De Witt DS, Prough DS, Taylor CT, Whitley JM. Reduced cerebral blood flow, oxygen delivery and electroencephalographic activity after traumatic brain injury and mild hemorrhage in cats. *J Neurosurg*. 1992;76:812-21. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.5.0812>
50. Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. Closed head injury – An inflammatory disease? *Brain Research Reviews*. 2005;48(2):388-99. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.12.028>
51. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013;4:18-35. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00018>
52. Hayashi N, Hirayama T, Utagawa A. The cerebral thermo- pooling and hypothermia treatment of critical head injury patients. In Nagai H. editor – *Intracranial pressure IX*. Berlin Heidelberg New York Tokio – Springer. 1994;589-99.
53. Kossamann T, Hans V, Lenzlinger PM, Czuka E. Analysis of immune mediator production following traumatic brain injury. In Schalag G, Redel H, Traber D editors. *Shock, sepsis and organ failure*. Berlin Heidelberg New York Tokio, Springer. 1996;263-97.
54. Hayashi N. The clinical issue and effectiveness of brain hypothermia treatment for severe brain injury patients. In Hayashi N editor – *Brain hypothermia*. Berlin Heidelberg New York Tokio, Springer. 2000;121-151.
55. Hayashi N, Dietrich WD. *Brain hypothermia treatment*. Berlin Heidelberg New York Tokio, Springer. 2004;25-32.
56. Hayashi N. Enhanced neuronal damage in severely brain injured patients by hypothalamus, pituitary and adrenal axis neuro-hormonal changes. In Hayashi N. editor. *Brains hypothermia – Berlin Heidelberg New York Tokio- Springer*. 2000;3-26.
57. Andersen M, Gazmuri JT, Marin A, Regueira T, Rovegno M. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23:42-53. <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0121-3>
58. Crompton EM, Lubomirova I, Cotlarciuc I, Han TS, Sharma SD, Sharma P. Meta-analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients. *Critical Care Med*. 2017;45(4):575-83. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002205>
59. Hui JY, Feng JF, Tu Y, Zhang W, Zhong C, Liu M, et al. Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): A multicenter randomized controlled trial. 2021;32:100732. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100732>
60. Wahlster S, Lin V. Therapeutic hypothermia in traumatic brain injury: should we reheat the debate or let it cool down. *Neurocrit Care* 2024; 41,321-323. <https://doi.org/10.1007/s12028-024-02009-y>
61. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J. Safety and therapeutical benefit of craniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(1-2):79-85. <https://doi.org/10.1159/000090007>
62. Badeer HS. Effect of hypothermia on the contractile “capacity” of the myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967;53:651-6.
63. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56. <https://doi.org/10.1056/nejmoa003289>
64. Choi JH, Pile-Spellman J. Selective brain hypothermia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:839-52. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64074-1.00052-5>
65. Drake CG, Josy TA. Hypothermia in the treatment of critical head injury. *Can Med Assoc J*. 1962;87(17):887-91.
66. Marmarou A, Yamamoto M, Stietel MF, Breumont A, Marmarou CR. Neuroprotective effect of hypothermia on neuronal injury in diffuse traumatic brain injury coupled with hypoxia and hypotension. *J Neurotrauma*. 1999;16(6):487-500. <https://doi.org/10.1089/neu.1999.16.487>
67. Senning A, Olsson PI. Changes in the vascular tonus during cerebral and regional hypothermia. *Acta Chir Scand*. 1957;112(3-4):209-19.
68. Choi JH, Pile-Spellman J. Selective brain hypothermia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:839-52. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64074-1.00052-5>
69. Cattaneo G, Meckel S. Review of selective brain hypothermia in acute ischemic stroke therapy using an intracarotid, closed-loop cooling catheter. *Brain Circ*. 2019;5(4):211-7. [https://doi.org/10.4103%2Fbc.bc\\_54\\_19](https://doi.org/10.4103%2Fbc.bc_54_19)
70. Cheng H, Ji X, Ding Y, Luo Y, Wang G, Sun X, et al. Focal perfusion of circulation cooled blood reduces the infarction volume and improves neurological outcome in middle cerebral artery occlusion. *Neurological Res* 2009;31(4):340-5. <https://doi.org/10.1179/174313209x443982>
71. Yin L, Jiang H, Zhao W, Li H. Inducing therapeutic hypothermia via selective brain cooling: a finite element modeling analysis. *Med Biol Eng Comput*. 2019;57(6):1313-22. <https://doi.org/10.1007/s11517-019-01962-7>
72. Dvilevicius AE, Prandini MN. Selective hypothermia. An experimental study on traumatic brain injury in rats. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(2-B):391-6. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2008000300021>

73. Kim DH, Hyun DK. Therapeutic hypothermia in traumatic brain injury; review of history, pathophysiology and current studies. *Acute Crit Care*. 2015;30(3):143-50.

## Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.