

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di Laurea

**Arresto cardiaco: Gestione della Temperatura
Target. Revisione di letteratura.**

Relatore: Prof.ssa Menin Giulia

Laureando: Callegaro Samuele

Matricola: 1228509

Anno Accademico 2021/2022

Problema: L'arresto cardiaco rappresenta un grave problema se non trattato immediatamente, la cui principale conseguenza può essere un grave problema neurologico. Le prime cure si concentrano principalmente sulla Rianimazione Cardiopolmonare (RCP). *L'american Heart Association (AHA)* definisce un algoritmo per l'arresto cardiaco con particolare attenzione sui principali trattamenti da attuare, tra questi troviamo la RCP, la somministrazione precoce di farmaci, la ventilazione e la gestione della Temperatura Target (TTM). Per limitare il danno neurologico per il mancato apporto di ossigeno, come le lesioni ischemiche cerebrali nei sopravvissuti, la gestione della Temperatura Target va a ridurre la temperatura corporea a 32°C-36°C per ben 12-24 ore.

Obiettivo: Analizzare nel dettaglio, tramite una revisione di letteratura, le evidenze scientifiche più recenti fino ad oggi 2022, nella gestione del paziente affetto da arresto cardiaco con ripresa del circolo spontaneo (ROSC), paragonando l'efficacia dell'ipotermia indotta rispetto al cambiamento della gestione della temperatura target mirata alla neuroprotezione del paziente.

Materiali e metodi: Lo studio è stato condotto attraverso una revisione di letteratura nelle varie banche dati con implementazione delle linee guida, utilizzando la metodica PICO.

Risultati: I risultati della tesi dimostrano che la sopravvivenza del paziente e della riduzione di danni neurologici sono correlati alla gestione della temperatura (TTM). La ricerca dimostra che una temperatura target di 34°C (anziché 35°C) ha degli ottimi effetti emodinamici che possono essere d'aiuto per contrastare gli effetti collaterali delle sostanze vasoattive. Dalla letteratura è emerso che la normoterapia ha più probabilità di dare sopravvivenza al paziente rispetto a una temperatura target di 34°C.

Indice

INTRODUZIONE	2
CORPO CENTRALE	4
Arresto cardiaco	4
Epidemiologia.....	5
Fisiopatologia.....	6
Trattamento.....	8
Sindrome post arresto cardiaco	10
MATERIALI E METODI	12
ANALISI DEI RISULTATI	16
Ipotermia	16
Metodi e Raffreddamento.....	16
Procedura e fasi.....	18
Fisiopatologia della termoregolazione e degli effetti cellulari.....	20
Sistema circolatorio.....	21
Sistema respiratorio.....	21
Alterazioni idroelettriche.....	21
Alterazione della coagulazione.....	22
Brivido.....	22
Altri effetti metabolici.....	22
Infezioni.....	23
Gestione infermieristica.....	25
DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	37
APPENDICE A	40
BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA	43

INTRODUZIONE

L'arresto cardiaco è la cessazione di tutte le attività cardiache, si stima che 420.000 persone negli Stati Uniti abbiano un arresto cardiaco extraospedaliero e solo il 10% riesce a sopravvivere dopo la dimissione in ospedale; uno studio ha dimostrato che il tasso di mortalità in ospedale è del 60% (Silverman and Scirica, 2016). L'attuale terapia si concentra sulla rianimazione cardio polmonare ma fino ad oggi non era disponibile una terapia per proteggere il cervello ed è così che il Gold standard come terapia nel post arresto cardiaco, a seguito di ROSC (Ripristino del circolo spontaneo), ha individuato la gestione controllata della temperatura che ha lo scopo di ridurre la mortalità e la morbilità neurologica. Questa terapia è descritta anche delle linee guida 2020, IRC (Italian Resuscitation Council), ERC (European resuscitation Council) e AHA (American Heart Association) e si basa su un raggiungimento della Temperatura target entro 4-8 ore dopo ROSC, il momento ottimale però è incerto. Le tecniche di raffreddamento convenzionali consistono in un fluido endovenoso fresco, impacchi di ghiaccio e coperte d'aria fredda; un altro metodo è il catetere intravascolare che ha dimostrato essere più accurato e affidabile nel mantenere la temperatura target di altri metodi di raffreddamento. Per misurare la temperatura cerebrale, che non è facile da trovare, sono stati osservati diversi siti di misurazione, tra cui la vena giugulare che è anatomicamente vicina al cervello e al ritorno venoso di quest'ultimo, in quanto si pensava che riflettesse maggiormente la temperatura cerebrale. La temperatura del sangue venoso e del corpo interno è superiore di 1,18°C alla temperatura interna del corpo e del sangue giugulare, questa differenza è data grazie all'aumento della temperatura con basse pressioni di perfusione cerebrale e con un'alta dose di barbiturici. L'ipotermia terapeutica ha un potenziale nel trattamento di varie lesioni cerebrali, ha un grandissimo beneficio nei pazienti solo dopo arresto cardiaco e ne aumentano la sopravvivenza, anche se ci sono prove che ne dimostrano la sua efficacia anche in altre situazioni come traumi cerebrali, ictus e infarto del mio cardiaco. Tuttavia, bisogna tenere conto della temperatura interna ottimale, l'inizio della terapia e le strategie di raffreddamento e riscaldamento. Lo scopo di questa tesi è individuare la validità dell'ipotermia terapeutica tramite la descrizione delle fasi della

procedura, i metodi e le complicanze cos'ì da comprendere i suoi vantaggi attraverso la ricerca di articoli e consultazione delle linee guida aggiornate al 2020. Le motivazioni che mi hanno spinto a scegliere questo argomento sono due, la prima l'interesse per il sistema cardiovascolare in particolare l'arresto cardiaco, la seconda perché sull'ipotermia c'è ancora poco, è un argomento poco trattato e mi incuriosiva approfondire questa metodologia di trattamento del post arresto cardiaco.

La tesi si suddividerà in 4 capitoli: nel primo capitolo si andrà ad esporre la gestione mirata della temperatura, a quale temperatura finora è meglio indurre se lieve, moderata o profonda, in quale tempo indurre l'ipotermia, le varie tecniche di induzione (fluido endovenoso, impacchi di ghiaccio), quali criteri con cui vengono scelti i pazienti. Nel secondo capitolo si esporrà il metodo di ricerca in letteratura; nel terzo capitolo si analizzeranno i risultati finora ottenuti tra i vari studi di ricerca. Nel quarto capitolo sarà fatta una discussione sui risultati ovvero, quale temperatura è più adatta nel post arresto cardiaco, quale tecnica è più conveniente usare e che effetti indesiderati possono causare, che benefici apporta l'ipotermia nel post arresto cardiaco.

CORPO CENTRALE

Arresto cardiaco

Ogni anno nei paesi industrializzati gli individui subiscono un arresto cardiaco extraospedaliero e solo il 10% di queste persone sopravvive alla dimissione dall'ospedale. Mentre il tasso di sopravvivenza ospedaliera per le persone ricoverate a seguito di un OHCA (*Out of Hospital Cardiac Arrest*) è migliorato di quasi il 12% tra 2001 e 2009, il tasso di mortalità rimane vicino al 60%. Anche dopo un ritorno positivo della circolazione spontanea a seguito di un OHCA, circa l'80% dei pazienti rimane in coma e la maggior parte dei decessi dopo ROSC (ripristino della circolazione spontanea) è attribuibile a danno neurologico. Molti individui sopravvissuti mostrano una vasta gamma di successivi eventi neurologici. L'arresto cardiaco è il risultato di una funzione circolatoria del corpo compromessa risultante da contrazioni cardiache inefficienti. Differisce dall'insufficienza cardiaca, che è una condizione con flusso sanguigno alterato al cuore. Durante l'arresto cardiaco, gli organi del corpo, compreso il cervello, sono gravemente ipoperfusi, provocando una perdita di coscienza che, se non prontamente arrestata, provocherà danni cerebrali o morte. Dopo un arresto cardiaco, viene utilizzata la rianimazione cardiopolmonare per ripristinare la perfusione sanguigna. Se è presente un ritmo defibrillabile come la fibrillazione ventricolare, vengono attuate le manovre di RCP con l'utilizzo di un AED (defibrillatore semiautomatico) in modo da ripristinare il ROS. La prognosi dopo un arresto cardiaco extraospedaliero è particolarmente sfavorevole. Il ritorno della circolazione spontanea dopo l'arresto provoca uno stato infiammatorio sistemico chiamato sindrome post-arresto cardiaco, attraverso stress ossidativo, coagulopatia, danno neuronale e disfunzione d'organo. I disturbi nell'ossigenazione e nella ventilazione possono essere danni secondari dopo arresto cardiaco e hanno dimostrato di essere associati a scarsi risultati. Inoltre, i pazienti che subiscono arresto cardiaco sono a rischio di una serie di altre complicazioni polmonari. Fino al 70% dei pazienti ha un'infezione precoce dopo un arresto cardiaco e le vie aeree sono la fonte più comune (Johnson, Carlbom and Gaieski, 2018).

Epidemiologia

Nella fascia di età 35-64 anni, il 30-40% muore rapidamente subito dopo l'inizio dei sintomi prima di arrivare in ospedale, ma negli ultimi 40 anni in Italia la mortalità totale per questi eventi si è dimezzata. Queste malattie sono per la maggior parte prevenibili grazie all'adozione di stili di vita sani, tra cui l'alimentazione, attività fisica e abolizione del fumo di sigaretta.

Incidenza

I tassi ci danno una maggiore incidenza di eventi, rispetto agli eventi cerebrovascolari, superiore rispetto a quelli cerebrali in entrambi i sessi. I dati si riferiscono a studi longitudinali, derivanti dal progetto "Cuore" dove sono state coinvolte più di 20.000 donne tra i 35 e 74 anni, che hanno evidenziato un aumento di eventi cerebrovascolari.

Nelle stesse coorti è stato visto che persone di età compresa tra i 35 a 69 anni con pressione sanguigna normale, colesterolo totale inferiore a 200 mg/dl, non diabetici e che non assumono nessun farmaco, sono coloro che in 10 anni si ammalano meno. L'aumento degli eventi cerebro-vascolari, ad eccezione dell'ultimo decennio nelle donne, dove l'incidenza di ictus è maggiore, è dovuta in gran parte alle cattive abitudini del paziente all'alimentazione e ad eseguire attività fisica. La letalità è alta negli uomini e nelle donne e aumenta drammaticamente con l'età. La percentuale globale di arresto cardiopolmonare extraospedaliero è di 83,7 casi per 100.000 all'anno. Negli adulti, l'incidenza aumenta a 95,9 casi ogni 100.000 all'anno. Questi numeri variano tra i paesi e sono più alti in Nord America o Australia rispetto all'Asia. Ogni anno, 300.000 OHCA avvengono in Nord America e circa 275.000 in Europa. La maggior parte si verifica a casa, seguita dai luoghi di lavoro e dagli spazi pubblici. L'età media dei pazienti con ACC è di 71 anni, ed è più comune negli uomini che nelle donne. Le cause principali di ACC sono malattie cardiopolmonari, malattie polmonari croniche, diabete e morte attesa.

L'asistolia è presente nell'80,3% dei casi, mentre i segni di tachicardia ventricolare senza polso o di fibrillazione ventricolare e dissociazione

elettromeccanica sono meno frequenti. Solo il 22,8% di tutti i pazienti con ACC è in grado di riprendere la circolazione (Colls Garrido et al., 2021).

Prevalenza

La frequenza di una malattia o di una condizione a rischio in una popolazione dipende dall'incidenza, dal miglioramento dei trattamenti e dall'invecchiamento della popolazione. L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei diversi fattori di rischio.

Mortalità

Le malattie del sistema cardiocircolatorio causano 224.482 decessi. Per le malattie ischemiche si registra un dato di 75.046 decessi, negli uomini la mortalità è irrilevante fino ai 40 anni, diventa rilevante dai 40 ai 50 anni, invece, nelle donne si manifesta dai 50-60 anni. La diversità tra i due sessi è data dalle manifestazioni cliniche, è più frequente nelle donne la morte improvvisa.

Fisiopatologia

L'arresto cardiaco provoca perdita di coscienza e ipossiemia del tronco cerebrale con cessazione dell'attività cardiaca. All'inizio dell'arresto cardiaco, si possono trovare situazioni diverse, come un'embolia polmonare massiccia. Se non c'è un'adeguata correzione delle cause, si verifica una condizione di ipossia cardiaca che aiuta al verificarsi di aritmie fino alla fibrillazione ventricolare o asistolia. La fibrillazione ventricolare provoca un'eccito-conduzione completa con attività della pompa cardiaca improvvisa e la terapia per correggerla è la defibrillazione elettrica. Un altro ritmo che causa l'arresto cardiaco è la tachicardia ventricolare, che provoca un calo totale della gittata. Sul piano cellulare si verifica una risposta infiammatoria sistemica, con un aumento significativo del livello di citochine circolanti.

Nella risposta di riperfusione osservata nella PCAS (sindrome post-arresto), i leucociti e le cellule endoteliali rilevano il danno tissutale e rilasciano la risposta

proinfiammatoria primaria di IL-1b e TNF-In, vengono rilasciate quelle secondarie come IL-6, IL-8 e IL-10. Sebbene i livelli di IL-1Ra, IL-6, IL-8 e IL-10 siano stati notati come elevati nei non sopravvissuti, il meccanismo esatto rimane sconosciuto. Si ritiene che il rilascio sistemico di citochine medi la disfunzione cerebrale cardiovascolare associata alla PCAS; tuttavia, i sottogruppi cellulari specifici che producono queste citochine sono sconosciuti e richiedono ulteriori indagini. Gli studi hanno dimostrato, che i livelli di IL-6 alterati hanno una maggiore incidenza sulla mortalità e sugli esiti cardiovascolari; mentre i livelli di IL-6 e IL-8 nel siero e il picco CSF risultano alterati all'inizio della PCAS. L'interleuchina 8, una citochina pro-infiammatoria, è coinvolta nella produzione di radicali dell'ossigeno da parte dei neutrofili. Nel cervello, IL-8 ha dimostrato di promuovere la sopravvivenza dei neuroni dell'ippocampo, indurre la crescita dei nervi e aumentare la permeabilità della barriera ematoencefalica, un aumento del volume dell'infarto, un complemento cerebrale e l'attivazione del complemento. È stato dimostrato che l'inibizione di IL-8 riduce il danno secondario del danno cerebrale. Oltre a IL-6 e IL-8, TNF-un può anche svolgere un ruolo nella disfunzione cerebrale nella PCAS (Jou et al., 2020).

Tuttavia, con il raffreddamento del corpo, il danno cerebrale è rallentato e consente al paziente di riprendersi anche p i ù volte dopo l'arresto cardiaco.

Trattamento

Prima della scoperta dell'ipotermia il principale trattamento erano solo le manovre di Rianimazione Cardiopolmonare per prevenire il danno anossico cerebrale. Le linee guida (ERC 2021) ci dicono che per avere un maggior successo di sopravvivenza si deve seguire la catena di sopravvivenza: (figura 1).



Figura 1: Catena di sopravvivenza

- Il primo anello, come possiamo vedere, è l'individuazione dei sintomi e la prevenzione di una possibile morte improvvisa.
- Il secondo anello è la chiamata di emergenza cos'ì da poter allertare il servizio indicando la posizione ed il motivo. La rapidità d'intervento è fondamentale per prevenire il danno cerebrale. La centrale operativa (118-112) fornirà le istruzioni per effettuare le manovre salvavita.
- Nel terzo anello abbiamo le compressioni toraciche che si verificano successivamente dopo avere eseguito gli altri due anelli precedenti. Le compressioni devono essere effettuate immediatamente, lo scopo è quello di fornire il supporto vitale.
- Il quarto anello è la defibrillazione rapida, l'arresto cardiaco può essere dovuto a una fibrillazione ventricolare, e bisogna eseguire le manovre salvavita e usare il DAE.
- Quinto anello è il trattamento, il paziente verrà trasferito all'ospedale più vicino dove verrà trattato e valutato.
- Sesto e ultimo anello è il recupero, la catena come notiamo non si limita alle attività di primo soccorso ma come scopo ha anche quello di dare al paziente la ripresa della vita quotidiana.

Le manovre di Rianimazione Cardiopolmonare hanno come obiettivo quello di riconoscere prontamente la compromissione delle funzioni vitali e sostenere la respirazione e lo scopo principale è quello di prevenire i danni anossici cerebrali.

La sequenza di tali manovre è data attraverso ABCD dove:

- A è la valutazione della coscienza e delle vie aeree;
- B valutazione del respiro;
- C valutazione e sostegno del circolo;
- D valutazione del ritmo e defibrillazione, valutazione neurologica.

La sequenza di tali manovre in corso è il rapporto tra compressioni e ventilazioni 30:2 e quando si eseguono si consiglia di contarle ad alta voce. Con la scoperta dell'ipotermia il massaggio cardiopolmonare non è più l'unica speranza di salvaguardare il cervello da danni anossici; infatti, le nuove linee guide consigliano questa terapia in quanto aiuta a prevenire tale danno.

Sindrome post arresto cardiaco

Il 70% dei pazienti rianimati da arresto cardiaco muore ancora prima della dimissione dovuto alla sindrome post-arresto, descritta molto attentamente dall'*International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR). Tale sindrome è un'evoluzione patologica che prende tutti gli organi. Al momento della ripresa del circolo spontaneo si stabiliscono altri eventi dannosi dovuti alla riperfusione sistemica e alla riossigenazione. Per suddetto motivo bisogna mantenere l'omeostasi del sistema cardiorespiratorio e del metabolismo dell'organismo per evitare ulteriori lesioni. Le caratteristiche di questa sindrome sono (Mentzelopoulos and Zakyntinos, 2017):

- **Disfunzione cerebrale:** originata dal danno post-anossico che porta ad alterazioni dell'autoregolazione della perfusione, edema cerebrale e neurodegenerazione. Il danno cerebrale da ischemia include vari meccanismi, che implicano la formazione di radicali liberi, l'attivazione di proteasi, perdita dell'omeostasi del calcio e processi di attivazione che portano all'apoptosi. Durante la fase ischemica, i fattori scatenanti del danno tissutale sono ipossia con blocco della fosforilazione mitocondriale, marcata diminuzione dell'ATP cellulare che porta ad acidosi intracellulare, deficit della pompa ionica, carenza di glutammato perossidazione cellulare e cellule morte. Data la produzione di ATP, le cellule reagiscono al danno causando immediatamente dei geni precoci tramite una reazione che integra sia sistemi di sussistenza cellulari che l'apoptosi.

Mentre nella fase di riperfusione detta anche *reflow*, gli eventi iniziati durante la fase dell'ischemia, causano altri effetti sistemici proporzionali alla durata dell'ischemia ma dati anche da altri elementi ovvero, concentrazioni di ossigeno, ph, e temperatura (Bro-Jeppesen et al., 2013). Queste due fasi scatenano una risposta infiammatoria cronica che porta ad una lenta e progressiva neurodegenerazione.

- **Disfunzione miocardica:** dovuta a sindromi coronariche acute e *myocardial stunning* causano ipocinesia globale, questo è trattabile e reversibile.

Lo *myocardial stunning* è la disfunzione contrattile miocardica regionale dovuta all'occlusione di un vaso coronarico e dice molto sulla disfunzione miocardica globale che avviene dopo la ripresa del circolo spontaneo data da deficit sistolico e diastolico ventricolare destro e sinistro. Il farmaco d'eccellenza per questo è la dobutamina e serve per il supporto emodinamico dato dalla disfunzione miocardica (Mongardon et al., 2013).

- Stato infiammatorio sistemico: questo è dovuto all'insulto ischemico e alla riperfusione, e conduce a un aumento della coagulazione, soppressione surrenale, alterato apporto e utilizzo di ossigeno ai tessuti. L'arresto cardiaco, infatti, viene considerato come lo stato di shock più severo dove il trasporto di ossigeno, dei substrati energetici e la distruzione dei cataboliti cessano all'istante.

La RCP quindi, corregge solo parzialmente questa condizione assicurando una gittata cardiaca ed un trasporto dell'ossigeno molto inferiori al normale e compensati solo in parte da un aumento dell'estrazione di ossigeno da parte dei tessuti (Wada T., 2018). Tale condizione continua anche dopo il ROSC dovuta alla disfunzione miocardica, all'instabilità emodinamica e alterazione del microcircolo (Jou et al., 2020).

MATERIALI E METODI

Lo scopo della tesi è di analizzare nel dettaglio tramite una revisione di letteratura, le evidenze scientifiche più recenti fino ad oggi 2022, nella gestione del paziente affetto da arresto cardiaco con ripresa del circolo spontaneo (ROSC), paragonando l'efficacia dell'ipotermia indotta rispetto al cambiamento della gestione della temperatura target mirata alla neuroprotezione del paziente. La ricerca per l'elaborato è stata fatta attraverso una sintesi critica di vari articoli in merito all'argomento in modo da presentare un elaborato aggiornato. Per svolgere la tesi sono state usate parole chiave, è stata effettuata una preliminare ricerca non specifica della letteratura, consultato libri di testo, pubblicazioni online e articoli trattati da vari autori. Con la revisione della letteratura è stato possibile determinare un quadro teorico di riferimento sulla descrizione dell'ACC, grazie a questo sono stati identificati gli elementi per effettuare analisi e confronto con le nuove evidenze scientifiche pubblicate.

Per la ricerca degli articoli scientifici sono stati usati i seguenti quesiti:

- *È raccomandato un trattamento di gestione della temperatura target nei pazienti post ACC (con ROSC) o l'induzione dell'ipotermia terapeutica?*
- *L'ipotermia terapeutica produce benefici o ha effetti avversi nei pazienti post ACC? E la gestione della temperatura target?*

Attraverso il metodo PICO, il quesito può essere così strutturato:

PICO			
	QUESITO	RISPOSTA	KEYWORD
P (Paziente, la popolazione o il problema da risolvere)	Che tipo di popolazione di paziente è simile da trattare?	Pazienti post ACC con ripresa del circolo spontaneo (ROSC)	After cardiac arrest
I (intervento, condizione, evento che agisce sulla popolazione)	Quale trattamento deve essere preso in considerazione?	Ipotermia terapeutica indotta	Therapeutic Hypothermia
C (confronto)	Che tipo di intervento si pu' o applicare?	Gestione della temperatura target	
O (outcome)	Quali sono i suoi effetti? Su cosa interviene maggiormente?	Efficacia nella riduzione del danno cerebrale	Target temperature management

La ricerca è stata condotta esaminando la letteratura utilizzando motori di ricerca, siti di interesse scientifico come *Federazione nazionali Ordini Professioni Infermieristiche (FNOPI)*, *Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia intensiva (SIIARTI)*, American Heart Association (AHA), *International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR)*, *European Resuscitation Council (ERC)*, poi sono state consultate le banche dati del settore ad accesso gratuito PUBMED, Cinahl, Medline, EBSCO-CHINAL, NIHR, SBBL.

Le keyword utilizzate in stringhe di ricerca sono:

- *Cardiac arrest*
- *Spontaneous ROSC*
- *Post cardiac Arrest syndrome*
- *Therapeutic Hypothermia*
- *Target temperature management*
- *Therapeutic Hypothermia AND Post Cardiac Arrest Syndrome*
- *Therapeutic Hypothermia AND Cardiac Arrest*
- *Therapeutic Hypothermia AND Spontaneous ROSC*
- *Therapeutic Hypothermia AND Target Temperature Management*
- *Therapeutic Hypothermia AND Nurse*
- *Target Temperature Management AND Cardiac Arrest*
- *Target Temperature Management AND Nurse*
- *Target Temperature Management AND Post Cardiac Arrest Syndrome*

Per la ricerca sono stati usati i seguenti criteri di inclusione:

- Data di pubblicazione dall'anno 2010 al 2022
- Parole chiave nel titolo o nell'*abstract*
- Popolazione di riferimento ricoverati in rianimazione o terapia intensiva
- Articoli *free full text*

Sono stati utilizzati solo due articoli che sono dell'anno 2002 ma solo perché venivano citati in vari articoli utilizzati.

Di seguito un diagramma su come è stata svolta la ricerca:

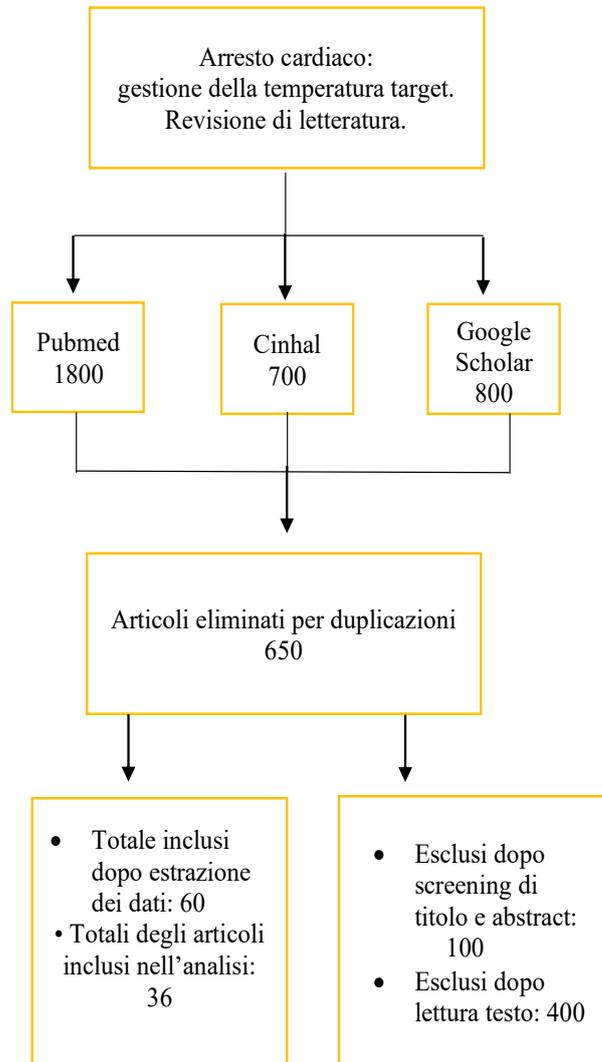


Figura 2 Diagramma Flow Chart

ANALISI DEI RISULTATI

Ipotermia

L'ipotermia terapeutica ha un ruolo fondamentale nella neuroprotezione e si dimostra efficace nel ridurre la mortalità nelle strutture intensive. Quando si parla di questo trattamento si intende l'induzione intenzionale di un abbassamento della temperatura corporea del paziente a una temperatura di 32°-34° C per prevenire le lesioni neurologiche che si verificano dopo l'arresto cardiaco. Esistono due tipi di ipotermia, indotta e accidentale, è quindi importante specificare che sia terapeutica per distinguerle. Ovviamente accidentale è naturale e incontrollata, mentre quella che noi andremmo ad analizzare ovvero quella indotta è controllata dal personale sanitario tramite il raffreddamento artificiale con lo scopo di evitare o moderare la lesione neurologica.

Questo trattamento si basa su quattro livelli di temperatura target:

- Lieve: temperatura compresa tra 35°C e 32°C
- Moderata: temperatura compresa tra 32°C e 28°C
- Severa: temperatura inferiore a 28°C
- Profonda: temperatura inferiore a 28°C

Metodi e Raffreddamento

Esistono diversi modi per indurre l'ipotermia terapeutica, i più comunemente usati sono:

- Il raffreddamento superficiale, relativamente semplice da usare, ma impiega dalle 2 alle 8 ore per ridurre la temperatura corporea interna. È ottenuto mediante l'uso di coperte circolanti ad acqua fredda e coperte ad aria fredda, la prima è la più usata.
- Un altro presidio da raffreddamento è un dispositivo che include una serie di cuscinetti autoadesivi rivestiti in idrogel che fanno circolare acqua a temperatura controllata a pressione negativa, questo metodo di raffreddamento superficiale si è rivelato superiore alle tradizionali coperte

di raffreddamento, in particolare quando si trattano aumenti di temperatura refrattari.

- I trattamenti invasivi di raffreddamento comprendono: infusioni carotidee fredde, perfusione dell'arteria carotide singola con sangue extracorporeo raffreddato, lavaggio nasale con acqua ghiacciata, bypass cardiopolmonare, lavaggio peritoneale freddo, lavaggio nasogastrico e rettale e infusione di fluidi endovenosi freddi (4°C). L'infusione di fluidi endovenosi freddi si è dimostrata tollerabile e fattibile anche in ambito preospedaliero. La soluzione ghiacciata di Ringer indotta il prima possibile dopo il ripristino della circolazione spontanea ha migliorato l'esito neurologico nelle vittime di arresto cardiaco. Bernard e collaboratori (Bernard and Jones, 2002) hanno infuso grandi quantità di lattato di Ringer a 4°C rapidamente.
- Altri metodi di induzione dell'ipotermia includono l'uso di dispositivi che richiedono la circolazione del sangue attraverso un circuito extracorporeo, consentendo una rapida infusione di fluidi freddi, l'ossigenazione del sangue durante la rianimazione e la rapida somministrazione di farmaci per via endovenosa. Questi tipi di dispositivi di raffreddamento sono i metodi più rapidi per ridurre la temperatura ma comportano diverse difficoltà logistiche.
- Un altro tipo di raffreddamento endovascolare è un dispositivo di controllo dello scambio termico esterno il cui obiettivo principale è far circolare la soluzione salina refrigerata in una linea venosa interna che viene immessa per via percutanea nel paziente. Questo dispositivo ha un catetere intravascolare a triplo lume con tre membrane di raffreddamento. È un metodo rapido che consente un controllo stabile della temperatura interna senza complicazioni importanti. Per questa tecnica possono essere utilizzati catetere femorale, succlavia e giugulare interna.
- Un altro metodo di raffreddamento interno attivo è il lavaggio ipotermico della vena giugulare retrograda, che ha dimostrato di essere un'alternativa per ottenere un rapido raffreddamento del cervello.

- Altre tecniche che sono state utilizzate per il raffreddamento selettivo del cervello includono il bypass carotideo femorale e l'ipotermia cerebrale intraventricolare.

Ci sono molte altre tecniche conosciute, come il raffreddamento del sangue attraverso i polmoni e i gas inalati. I metodi di cui sopra possono essere utilizzati anche in combinazione per ottenere un'ipotermia lieve in modo efficace.

Procedura e fasi

Le linee guida più recenti dell'ILCOR insieme al Critical Care Medicine consigliano che il trattamento andrebbe iniziato il più presto possibile entro 6-8 ore dal ROSC. Il tempo giusto sarebbe entro un ora dal ripristino cardiocircolatorio ancora prima di entrare in terapia intensiva, poi sarà mantenuta per 12-24 ore e non di più perché non ci sono evidenze scientifiche. Le fasi per indurre l'ipotermia terapeutica sono 3:

- **Induzione:** prima di tale trattamento bisogna valutare l'idoneità del paziente, ci sono vari metodi per ottenere il raffreddamento; tuttavia, l'obiettivo è quello di raggiungere la temperatura di 32°C – 34°C. In questa fase il metabolismo sistemico diminuisce del 55-65%, diminuendo il fabbisogno di anidride carbonica in modo proporzionale. Non si conosce la velocità idonea di induzione ma secondo l'evidenza scientifica (Bernard and Jones, 2002) si sottolinea che debba essere iniziata il più presto possibile per ottenere un miglior esito neurologico. Per ottenere questo risultato si dovrebbe indurre la riduzione della temperatura già precocemente in ambito extraospedaliero anche con metodi semplici ed economici come l'applicazione di ghiaccio sulla superficie corporea, soprattutto dove scorrono i grandi vasi. La rapidità di questa fase deve essere tale da ridurre i problemi di gestione clinica, soprattutto la frequente necessità di stabilizzare i parametri ventilatori e adottare il dosaggio dei farmaci in infusione.
- **Mantenimento:** in questa fase la temperatura corporea è monitorata in continuo con lo scopo di conservarla tra 32°C e 34°C. La sua durata del mantenimento dovrebbe essere 12-24 ore anche se la sua durata ottimale

non è conosciuta. Il monitoraggio non si basa solo sulla temperatura ma anche la pressione arteriosa media deve essere monitorata costantemente e deve essere maggiore di 80 mmHg.

- Riscaldamento o *Rewarming*: questa è l'ultima fase, e consiste in un riscaldamento lento e graduale della temperatura corporea ad una velocità di 0,25°C- 45°C/h fino al raggiungimento di 35°C-37°C ovvero, l'isotermia.

Per far avvenire ciò, si esegue una procedura con metodo attivo ovvero, l'uso di una coperta termica per velocizzare il riscaldamento guidato dai dispositivi interni che sono in grado mediante la funzione automatizzata di impostare la velocità di riscaldamento con maggiore controllo di processo (Dankiewicz et al., 2019). Questa fase è quella più rischiosa in quanto si possono verificare delle aritmie dovute dall'esalazione di potassio dalle cellule, compattati nel corso del raffreddamento. Per questo motivo il riscaldamento deve essere effettuato molto lentamente, nel caso fosse troppo veloce bisogna rallentare il processo utilizzando dei presidi refrigeranti o impacchi di ghiaccio evitando ustioni da freddo. Se la temperatura corporea fosse risalita oltre i 37°C nelle 72 ore dopo il ROSC è necessario procedere di nuovo al raffreddamento somministrando antipiretici, perché è stato dimostrato che l'ipertermia nelle 72 ore successive al ROSC peggiora il risultato finale.

Fisiopatologia della termoregolazione e degli effetti cellulari

Questo trattamento veniva studiato già nella seconda metà del Novecento, dove si era notato che rallentasse il metabolismo cerebrale diminuendo le richieste metaboliche e quindi il fabbisogno di ossigeno, glucosio ed altri metaboliti (Alzaga, Cerdan and Varon, 2006). A livello cerebrale il metabolismo cala tra il 5% e l'8% per ogni riduzione di 1°C della temperatura corporea durante il raffreddamento, si è notato che il fabbisogno cerebrale di ossigeno si riduce con il raffreddamento del 6% circa ogni grado di abbassamento, questo potrebbe contribuire a rallentare il rilascio di aminoacidi eccitatori e radicali liberi nonché una diminuzione durante l'ischemia secondaria all'arresto per merito dell'inibizione dell'enzima caspasi responsabile dell'inscasso della morte cellulare programmata. In pratica, l'arresto della formazione dei radicali liberi e la diminuzione della loro quantità sono associati ad una diminuzione della temperatura corporea data da un'attenuazione dei livelli extracellulari di glutammato e di dopamina, soppressione di stress ossidativo tramite rallentamento della produzione di anioni e modulazione dell'omeostasi degli ioni di calcio con conseguente riduzione dell'eccitossicità neurale. Sebbene questo processo non inibisca del tutto la formazione di queste strutture, ne riduce notevolmente la generazione nella ricostruzione cellulare. Uno studio (Dankiewicz et al., 2017) ha mostrato che il raffreddamento inibisce il processo infiammatorio attraverso l'ischemia e il rilascio di citochine proinfiammatorie diminuendo la formazione di monossido nitrico, ovvero uno dei principali determinanti del danno cerebrale in caso di ipossia tissutale. La TTM limita significativamente la degenerazione della barriera ematoencefalica riducendo la permeabilità dei vasi in seguito e diminuendo la possibilità di sviluppare un danno cerebrale, infatti, il danneggiamento delle membrane cellulari e il blocco di varie pompe ioniche e delle funzioni dei mitocondri provocano acidosi, una sostanza non trascurabile che potrebbe indurre effetti potenzialmente dannosi per il cervello. L'induzione del raffreddamento provoca sistematicamente una serie di fenomeni; il più importante è l'abbassamento della temperatura, maggiore è il calo termico, più sarà quello che può avvenire nel sistema corporeo. Durante questa variazione si potrebbero verificarsi complicazioni che, se non sufficientemente mitigate, comprometterebbero potenziali effetti benefici.

Sistema circolatorio

La riduzione della temperatura centrale è seguita da tachicardia e vasocostrizione, ne consegue un aumento della gittata cardiaca e un rialzo della pressione arteriosa. Andando sempre di più ad abbassare la temperatura si va a causare bradicardia e a 28°C la frequenza è circa la metà e non è reversibile con l'uso della atropina. Una manifestazione è la comparsa di tutti i tipi di aritmie atriali e ventricolari, le aritmie atriali sono causate da eventi di rientro che hanno lo stesso meccanismo di quelle di livello ventricolare. Anche il miocardio durante l'ipotermia può essere causa di aritmie, come alterazioni elettrolitiche come iperkalemia, sovraccarico di calcio, all'interno di cellule miocardiche possono portare alla torsione di punta.

Sistema respiratorio

Sul piano respiratorio si è notato che con una lieve ipotermia i pazienti presentano tachipnea, ma man mano che la temperatura si abbassa c'è una depressione respiratoria per interessamento dei centri respiratori, con conseguente ipersecrezione bronchiale, perdita dei riflessi protettivi delle vie aeree. L'ipotermia grave inizialmente ha come conseguenza uno spostamento della curva di dissociazione dell'emoglobina, che viene compensato dall'acidosi metabolica e respiratoria.

Alterazioni idroelettriche

L'ipotermia ha degli effetti anche nel bilancio idrico, determina già dall'inizio un aumento della diuresi con perdita di acqua e sodio a causa dell'iperincretione di catecolamine e minore attività della vasopressina sul tubulo distale, con conseguente riduzione del volume plasmatico. Le alterazioni elettrolitiche plasmatiche meno frequenti sono il sodio, calcio, e magnesio almeno fino a 25°C, mentre le più frequenti sono potassio plasmatico, fosfato che si può ridurre notevolmente durante il riscaldamento.

Alterazione della coagulazione

I pazienti ipotermici sviluppano molto spesso disturbi della coagulazione e sanguinamento diffuso perché l'ipotermia blocca l'attività enzimatica e si manifestano alterazioni che interessano la via intrinseca sia quella estrinseca della coagulazione. Soprattutto l'ipotermia lieve può implicare una leggera coagulopatia poiché la temperatura scende al di sotto di 35°C si verifica una diminuzione dell'attività e della conta piastrinica. Da degli studi in vitro è stato persino dimostrato che per temperature ancora più basse la coagulazione può essere compromessa.

Infine, non si dovrebbe sottovalutare la probabilità che il danno derivante da arresto cardiaco possa causare lo sviluppo di microtrombi e che questo possa essere attenuato dal raffreddamento dell'anticoagulante.

Brivido

Nel corso del trattamento i vasi periferici sono costretti in particolare a livello cutaneo dovuto all'aumento della norepinefrina e dell'attivazione del sistema nervoso simpatico quindi possono verificarsi brividi, contrazioni muscolari involontarie ed improvvise fisiologiche, in risposta all'abbassamento termico che accelera il metabolismo energetico per produrre calore contrastando l'abbassamento della temperatura. La TTM può indurre una potenziale crescita del fabbisogno di ossigeno da parte dell'organismo, conseguenza non sperabile in pazienti con lesioni cerebrali.

Altri effetti metabolici

Per quanto riguarda il metabolismo glicemico si nota un abbassamento della sensibilità all'insulina e della produzione ormonale da parte del pancreas provocando, così, iperglicemia. Durante la fase di riscaldamento si possono notare delle crisi ipoglicemiche, la TTM causa una leggera acidosi, in risposta all'aumento del metabolismo lipidico e alla generazione di glicerolo, acidi grassi chetoni e lattati. Per via della vasocostrizione periferica causata dal raffreddamento, si riduce il letto vascolare e aumenta la pressione venosa centrale determinando un incremento della diuresi causata dalla rapida diminuzione del riassorbimento idro-elettrolitico a livello del dotto collettore e del tubulo. La diuresi

durante il raffreddamento può subire delle variazioni date dalla quantità plasmatica di elettroliti dato che la loro perdita è potenziata dalla poliuria. Diversamente, nel riscaldamento c'è un potenziale rischio di iperpotassiemia indotta dal rilascio dello ione prima immagazzinato a livello cellulare, questo sarebbe prevenibile mediante un lento e controllato riscaldamento.

Infezioni

Le infezioni possono avvenire quando il trattamento è concluso in un lasso di tempo di 48-72 ore ed è importante ribadire che l'incidenza di polmonite non cambia rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto il trattamento. Le evidenze scientifiche ci dicono che le infezioni di qualsiasi tipo contratte nel paziente per ipotermia non influiscono negativamente sul risultato finale o si innescano eventuali casi in pazienti già predisposti a contrarre le stesse. Si nota un'inibizione della risposta proinfiammatoria tramite la proibizione della migrazione leucocitaria, della flogosi e la limitazione della sintesi di citochine. Vi è un aumento dell'incidenza di polmonite dovuto al trattamento (Arrich et al., 2016). Per questo si deve vedere la conta leucocitaria che può essere diminuita per effetto immunosoppressore dato dall'ipotermia. Il principale fattore correlato al rischio infettivo è la presenza di infiammazione delle vie aeree o ferite chirurgiche già presenti all'evento. Un modo per contenerlo o evitarlo è la somministrazione di una mirata profilassi antibiotica nei pazienti sottoposti a questo trattamento applicando il risanamento del tratto digerente, così da ridurre il rischio di sviluppare infezioni nosocomiali in tutti i pazienti. L'infermiere ha il ruolo importantissimo di monitorare eventuali segni e sintomi di flogosi attraverso la sorveglianza colturale per premettere in caso di positività di prescrivere il trattamento farmacologico in base all'antibiogramma. Infine, è scontato dire che i siti di accesso vascolare o le inserzioni di altri presidi invasivi possono sempre sviluppare infezioni, applicando ogni intervento preventivo (sostituire gli accessi venosi, gestire i *device* in asepsi etc.).

Inclusione ed Esclusione

I criteri di inclusione per tale trattamento sono (Rivista Infermieri N5-2017):

- Inizio manovre rianimatorie entro 15 minuti;
- Arresto cardiaco di origine cardiaca;
- Ripresa del circolo con PA > 80 mmHg per un tempo superiore di 5 minuti;
- Meno di 60 minuti tra sospetto arresto cardiaco e ROSC;
- Raffreddamento iniziato entro 6 ore dal ROSC;
- Ventilazione meccanica;
- Stato di coma;
- 18 anni di età;
- Assenza di gravidanza;

Mentre i criteri di esclusione sono:

- Arresto cardiaco con ripristino immediato delle funzioni cerebrali;
- Arresto cardiaco recuperato in pazienti terminali;
- Arresto cardiaco in pazienti di coma persistente;
- Tempo della ripresa del circolo spontaneo superiore a 6 ore;
- Lesione emorragica cerebrale;
- Gravidanza;
- Storia di chirurgia maggiore recente
- Temperatura inferiore a 30°C

Le linee guida (*Linee guida ERC capitolo 7*) raccomandano per la gestione del paziente in terapia intensiva i seguenti criteri:

1. Uso di sedativi ed oppioidi di breve durata d'azione
2. Evitare l'uso di betabloccanti neuromuscolari per i pazienti sottoposti a TTM
3. Somministrare una gastroprotezione per evitare ulcere da stress
4. Garantire la profilassi per la trombosi venosa profonda

5. Mantenere target glicemico 7.8-10 mmol/L utilizzando se necessaria insulina
6. Iniziare la nutrizione enterale a bassa velocità durante la TTM e aumentarla dopo il riscaldamento
7. Non raccomandato l'uso sistemico di antibiotici a scopo profilattico

Inoltre raccomandano:

- Monitoraggio continuo della temperatura interna nei pazienti in stato di coma dopo ROSC
- Prevenzione attiva della febbre nei pazienti in stato di coma dopo ROSC
- Prevenzione della febbre per almeno 72 ore dopo ROSC in stato di coma
- Controllo della temperatura può essere ottenuto con la semplice esposizione del paziente con uso di apiretici oppure l'uso di dispositivi di raffreddamento con target 37.5°C
- L'uso dei raffreddamenti preospedaliero con un'infusione rapida di grandi volumi di liquidi EV freddi immediatamente dopo ROSC

Entro l'intervallo del TTM da 32°C a 36°C sono state riconosciute poche controindicazioni.

Gestione infermieristica

Si è analizzato il ruolo principale dell'infermiere tramite l'analisi delle competenze che deve possedere per poter gestire questa categoria di pazienti attraverso il monitoraggio clinico, partendo dalla presa in carico fino alla stabilizzazione del paziente.

L'infermiere nella gestione di questa categoria di pazienti ha la responsabilità di rilevare attentamente, in modo preciso e continuo i cambiamenti del paziente attraverso l'osservazione e la valutazione critica dei segni e sintomi, riconoscendo e prevenendo gli effetti avversi che si stanno per verificare. (Nolan et al., 2021) Questa tipologia di paziente, naturalmente, è dipendente nella cura e nel soddisfacimento dei bisogni base. Gli esami ematici dovrebbero essere controllati in un periodo di tempo dalle 4 ore alle 12 ore, tutto dipende dalle condizioni del

paziente, analizzando in modo molto attento, emocromo, piastrine, coagulazione, lattati e profilo elettrolitico e respiratorio attraverso l'emogasanalisi (EGA), questi consentono la valutazione degli effetti metabolici in corso, soprattutto bisogna prestare attenzione agli elettroliti che subiscono una variazione durante il trattamento.

Nelle linee guida è raccomandato un controllo glicemico costante, questo serve per evitare che il glucosio fuoriesca dai *range* prestabiliti e va mantenuto al di sotto di 180 mg/dl. Altre competenze richieste, sono quelle di controllo delle principali funzionalità vitali ovvero:

- **Stabilità Emodinamica:** c'è da ricordare che lo stato del paziente è stato causato principalmente dal sistema cardiovascolare. Le strategie quindi sono:

1. Valutazione della frequenza cardiaca tramite la palpazione dei polsi periferici
2. Monitoraggio continuo della pressione arteriosa in modo invasivo
3. Monitoraggio attraverso il tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni
4. Valutazione con il medico per definire la necessità di dare supporto vasoattivo o con inotropi
5. Mantenimento accurato del bilancio idrico durante il trattamento
6. Mantenere un regime di restrizione idrica, per via dell'iper-idratazione compromette la diffusione dell'ossigeno a livello polmonare
7. Prevenzione della distrazione comune in questi pazienti

- **Funzionalità respiratoria:** visto che il paziente è sedato, intubato e ventilato è importante valutare l'ossigenazione per evitare le complicanze di ipossia.

Gli interventi sono:

1. Monitoraggio continuo della tensione di anidride carbonica di fine espirazione (ETCO₂)
2. Controllo della pervietà delle vie aeree e il corretto posizionamento del tubo endotracheale.
3. Corretto posizionamento del sistema di ventilazione

4. Valutazione dell'espansione polmonare, bisogna soprattutto stare attenti che sia bilaterale, simmetrica e la frequenza respiratoria
 5. Parametri nei *range* prestabiliti, soprattutto la FiO₂.
- **Temperatura:** ovviamente è importante valutare la temperatura corporea in questo trattamento. Per la sua misurazione si utilizzano:

1. Siti per la rilevazione centrale

(a) Catetere arterioso polmonare o di Swan Ganz, dispositivo per il monitoraggio emodinamico, cos'ì ci permette di monitorare la portata cardiaca e l'ossimetria venosa mista, nonché la frazione di eiezione del ventricolo destro e il volume ventricolare di fine diastole. La sua inserzione avviene in vena giugulare interna, vena succlavia o vena femorale comune e va a finire in arteria polmonare. Questo permette la misurazione della pressione venosa centrale e della temperatura ematica.

(b) Parte distale dell'esofago è il sito di eccellenza per la misurazione. La misurazione della temperatura è data da un sensore presente all'Interno di una sonda esofagea, che viene posizionata all'altezza del quarto inferiore dell'esofago, davanti al cuore e lontana dalla carena tracheale. In questo modo la misurazione è data dal sangue aortico. È utilizzata nei pazienti intubati, monitorati invasivamente.

(c) Membrana timpanica altro tipo affidabile, il suo posizionato è dato dal timpano dell'arteria carotidea e all'ipotalamo. Questa misurazione rileva la temperatura ipotalamica quindi centrale.

(d) Nasofaringea la misurazione viene effettuata con una sonda nasofaringea. La profondità è uguale alla distanza fra narice e meato uditivo esterno.

2. Siti per la rilevazione riflessa

(a) Vescica, la temperatura può essere misurata grazie a un catetere vescicale con l'aiuto di un trasduttore. La sua accuratezza dipende dal flusso dell'urina.

(b) Retto, la sonda può fornire valori attendibili sulla temperatura centrale ma bisogna stare attenti che può essere influenzata da feci e batteri, i quali producono calore.

(c) Cavo orale e ascella, sono siti usati prevalentemente per misurare la temperatura corporea.

• **Funzione neurologica:** quando verrà sospesa la sedazione il controllo neurologico sarà importante, bisogna ricordare che l'ipotermia terapeutica ha come scopo principale di proteggere il cervello dai danni del ACC; quindi, è importante valutare l'importanza di tale danno quando il paziente si sveglia. La valutazione viene effettuata attraverso:

1. Monitoraggio dello stato di coscienza e segni vitali attraverso la Glasgow coma scale (GCS), questa scala è costituita da 3 item Motorio (6 punti), verbale (5 punti), occhi (4 punti), ha un massimo di 15 punti e un minimo di 3.
2. Valutazione delle pupille e dei movimenti oculari e dei riflessi
3. Ricerca della risposta motoria (riflesso di Babinski)
4. Monitoraggio EEG
5. Frequente valutazione da parte del neurologo

Riprendendo le basi scientifiche delle attuali linee guida, è necessario risalire a febbraio 2002 ovvero alla pubblicazione di due famosi studi randomizzati nella rivista scientifica *New England Journal of Medicine* dove si mostra che in pazienti privi di coscienza rianimati da ACC con ritmo defibrillabile, il mantenimento di una temperatura corporea di 32°-34°C per 12-24 ore si collega ad una elevata sopravvivenza e ad un miglioramento della prognosi neurologica sia alla dimissione dall'ospedale che a lungo termine.

Nel 2003 l'*International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) raccomanda l'uso di questa procedura nei pazienti in coma da ACC causato da fibrillazione ventricolare e consiglia che questo trattamento possa portare beneficio anche nei pazienti rianimati da un arresto dovuto ad altri ritmi o da un arresto intraospedaliero.

Inoltre, sulla base delle evidenze sperimentali, è stato suggerito che l'ipotermia avrebbe dovuto iniziare già prima, in un contesto extraospedaliero (Bernard and Jones, 2002), questo, ad oggi è smentito da Arrich nel suo articolo (Arrich et al., 2016).

Fino ad oggi l'ipotermia terapeutica è stata utilizzata sempre più frequentemente nei pazienti rianimanti da arresto cardiaco, è stato presentato un nuovo studio dove è stato messo in discussione il metodo in questione a sostegno di un'altra nuova procedura chiamata "*TTM da target temperature management*", che consiste nel controllo scrupoloso della temperatura corporea del paziente a seguito dell'arresto cardiaco. (Nielsen, 2017). Per tale ricerca sperimentale nel 2013 è stato fatto un trial randomizzato pubblicato da Niklas Nielsen, il quale scopo è la definizione dell'ipotermia terapeutica con target terapeutico minore (33°C rispetto a 36°C) (*Figura 3*), è stato dimostrato che sia aggregato ad una maggiore sopravvivenza nel follow-up, in pazienti comatosi con ROSC post ACC da presunta causa cardiaca. In questo studio è stato selezionato (*Figura 3 e 4*) un gruppo di 939 pazienti, suddivisi in 473 nel gruppo 33°C e 466 nel gruppo 36°C, tutti quanti di età superiore a 18 anni con ACC di presunta causa cardiaca, RCP sostenuta per 20 minuti, punteggio GCS inferiore a 8 punti nel post ripresa del circolo.

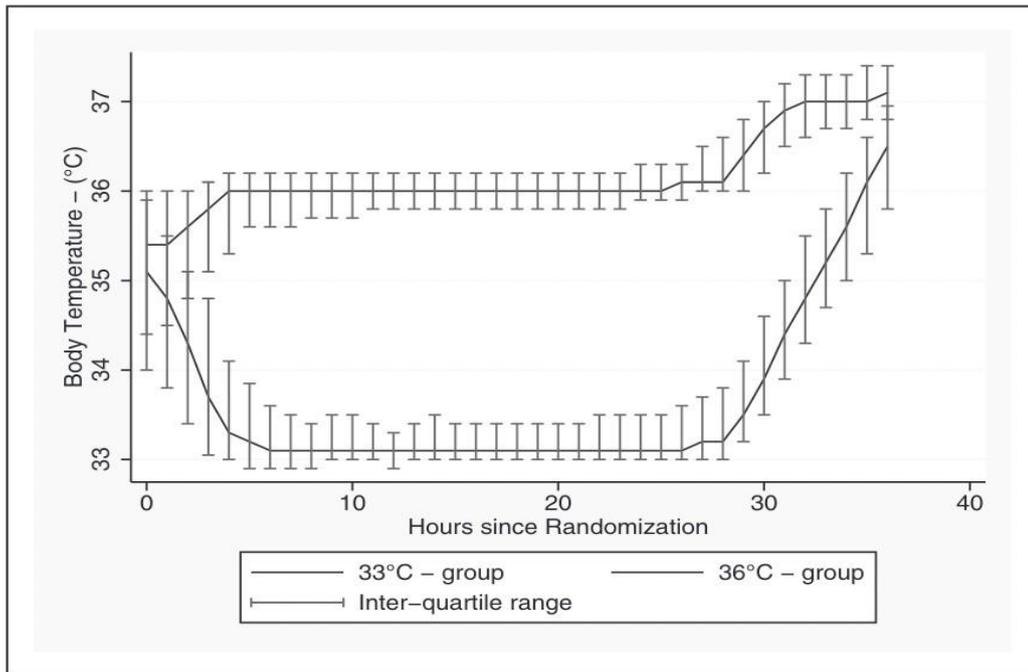


Figure 1. Body temperature (°C) in the 33°C and 36°C groups, during the intervention period of 36 hr in the Target Temperature Management After Out-of-Hospital Cardiac Arrest trial. *Solid lines* depict median and whiskers interquartile range.

Figura 3: trial dell'ipotermia terapeutica con target terapeutico minore (Nielsen 2017)

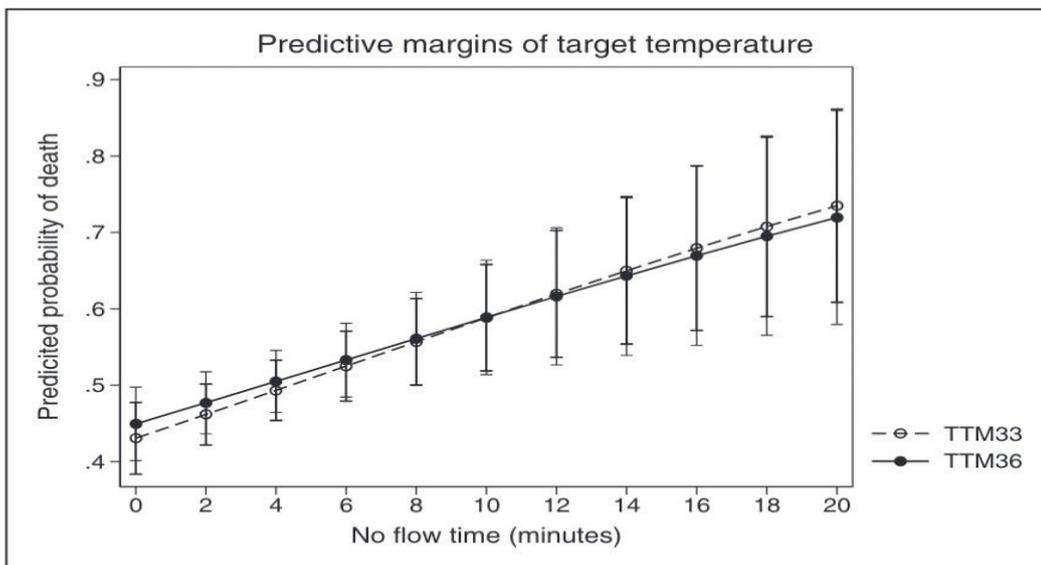


Figure 2. Adjusted predictions of death for targeted temperature management (TTM) at 33°C or 36°C for different values of no-flow time. Derived from logistic regression models adjusting for covariates. Marginal increase (2 min) in no-flow time was not associated with a significant benefit of either 33°C or 36°C. Reproduced with permission from Dankiewicz et al (15).

Figura 4: TTM da target temperature management (Nielsen, 2017)

I criteri di esclusione sono stati:

- Gravidanza in corso
- Diatesi emorragica
- Sanguinamento intracranico sospetto o confermato ictus
- ACC non testimoniato con asistolia

Indicatori decisivi sono stati:

- la mortalità a 180 giorni;
- funzione neurologica valutata tramite la scala rankin modificata (1988), questa scala valuta il livello di prestazione cerebrale a circa 180 giorni.

Alla fine di tale studio non sono state riportate differenze significative tra i due gruppi:

- Mortalità: nel gruppo mantenuto a 33°C, 235 pazienti su 473 erano deceduti ovvero il 50% rispetto al 48% dei pazienti del gruppo a 36°C ossia 225 pazienti su 466
- Recupero neurologico: a 180 giorni dal gruppo mantenuto a 33°C è deceduto o possedeva una bassa funzione neurologica rispettivamente il 54% rispetto al 52% del gruppo mantenuto a 36°C.
- Applicazione della ventilazione meccanica: si ha una durata più breve del supporto respiratorio nel gruppo mantenuto a 36°C.
- Effetti avversi: il gruppo dei 33°C è più alto rispetto al gruppo 36°C, un 93% contro il 90%.

Ci sono comunque questioni di contrasto nella selezione del paziente, durata della terapia e al possibile effetto che il controllo attivo della temperatura possa avere sui buoni risultati ottenuti nella questione della sopravvivenza assoluta indipendentemente dal target termico considerando i risultati già ottenuti che sono molto significativi. Tale studio è stato condotto in 36 terapie intensive situate in 10 nazioni europee ed in Australia nel periodo di 2 anni e mezzo, e hanno studiato il doppio dei pazienti rispetto a quelli del precedente studio (Nielsen,2017).

Nelle linee guida IRC 2022 è descritto un trial ha randomizzato 950 pazienti con OHCA per 36 ore (28 ore alla temperatura target seguita da una fase di riscaldamento lento), e il controllo della febbre fino a 72 ore dopo la randomizzazione, queste due temperature target durante la fase dell'intervento erano di 33°C o di 36°. Da questo studio si è notato che non c'è stata alcuna differenza del outcome neurologico a 6 mesi (rischio relativo 1,02). Il TTM da 33°C è stato associato al TTM a 36°C ad una frequenza cardiaca diminuita ad una laccidemia elevata e ad un aumento di punteggio SOFA. (Sequential Organ Failure Assessment Score) cardiovascolare più elevato. Uno studio fatto in Italia, più precisamente fatto con gli Ospedali di Pordenone, Genova e Trieste, hanno fatto affiorare la domanda se evitare l'ipotermia terapeutica sia efficace in paziente con arresto cardiaco. Per tale domanda l'induzione dell'ipotermia terapeutica potrebbe quindi essere stata utile in passato per prevenire gli effetti avversi dell'ipotermia in questo gruppo di pazienti e influenzare l'esito (Bro-Jeppesen et al., 2013). Però come abbiamo visto questa causa una serie di effetti e meccanismi che se non precocemente identificati e trattati possono causare un veloce declino delle condizioni del paziente già molto critico. Per tale motivo davanti a una qualsiasi congruenza sull'esito dei due gruppi di pazienti, ci si sta dirigendo al mantenimento dell'isoterapia a 36°C con la TTM anziché verso l'ipotermia terapeutica.

La TTM è una terapia economica e non invasiva che fornisce beneficio per una condizione con conseguenze devastanti. Naturalmente indipendentemente dagli effetti avversi già citati, per quanto riguarda la gestione infermieristica per un paziente candidato alla TTM è prioritario il monitoraggio emodinamico, respiratorio e termico descritto nel primo capitolo. Lo studio (Kalra et al., 2018) è emerso dal database SCOPUS definisce l'ipotermia terapeutica come una qualsiasi strategia che ha come scopo quello di raffreddare i sopravvissuti all'arresto post-cardiaco a una temperatura minore a 34°C, invece, la normoterapia è stata definita come una temperatura compresa tra 36°C e 37°C.

È stata paragonata la mortalità (Figura 5) con gli esiti neurologici nei pazienti classificandoli in due gruppi: ipotermia contro normotermia usando metodi meta-analitici standard utilizzando una modellazione di effetti causali per valutare i rapporti di rischio comparativi (RR) e gli intervalli di confidenza al 95%. I metodi di ipotermia e normoterapia sono stati confrontati in 5 studi randomizzati con 1389 pazienti e non si sono viste differenze nella mortalità (RR, 0,88; IC 95%, 0,73-1,05) (Figura 5) o esiti neurologici (RR, 1,26; IC 95%, 0,92-1,72) (Figura 6).

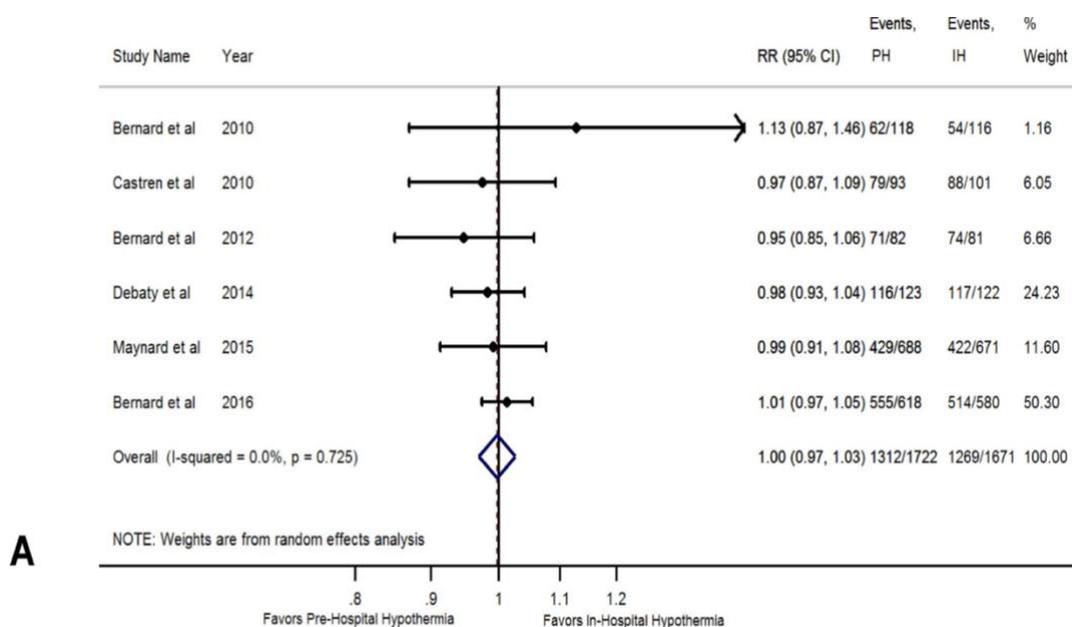


Figura 5: Mortalità paragonata in due gruppi: ipotermia e normotermia (Kalra et al., 2018)

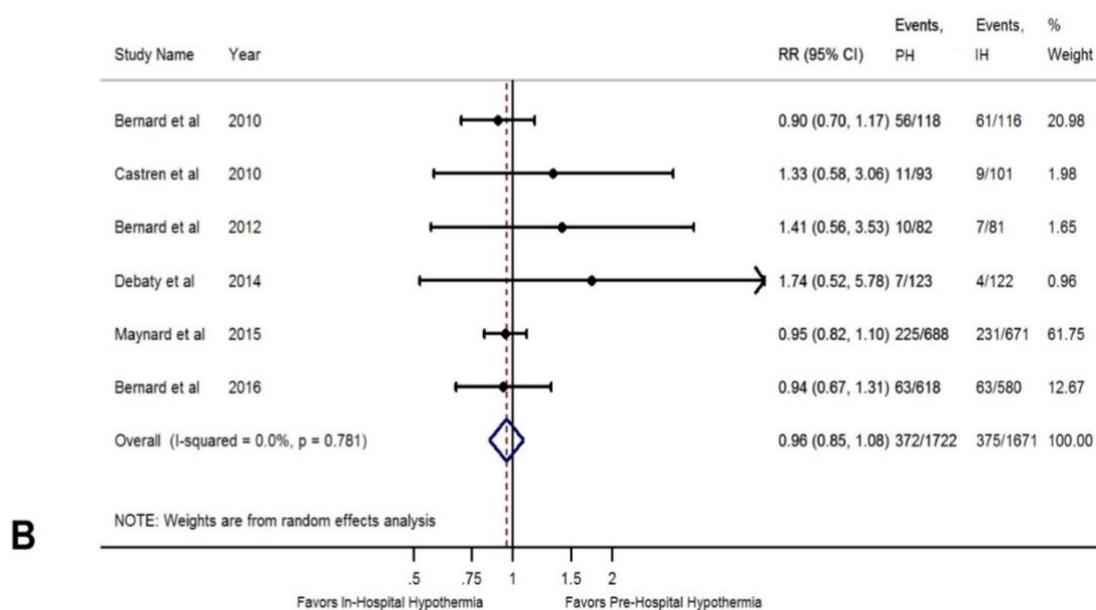


Figura 6: esiti neurologici (Kalra et al., 2018)

Sempre con l'obiettivo di confrontare i due gruppi di domande, molti studi dimostrano la congruenza relativa alla sopravvivenza finale. Si consideri, ad esempio, un sottostudio predefinito dello studio TTM, che è più limitato in termini di numero di pazienti inclusi ma è comunque molto significativo in questo senso (Koopmans et al., 2015); è stato visto l'indice di flusso e la reattività vascolare in due gruppi di pazienti di due terapie intensive olandesi, in cui, sono stati inclusi 22 pazienti, suddivisi in 13 raffreddati a 33°C e 9 pazienti mantenuti a 36°C. La diversità tra i gruppi è rimasta insignificante nel tempo. Un altro studio concreto effettuato nel 2015 da Nolan (Nolan et al., 2015) e dall'iniziatore della ricerca Nielsen ha come scopo di confrontare la funzione cognitiva dei pazienti sopravvissuti trattati con uno dei due metodi. Per lo studio sono stati inclusi 652 sopravvissuti all'arresto cardiaco inizialmente selezionati per il controllo da sito a temperatura a 33°C o 36°C nella sperimentazione sulla gestione della temperatura target. La sopravvivenza fino a 180 giorni dopo l'arresto è stata del 52%, come possiamo vedere da grafico (figura 7) i pazienti presi per la temperatura target di 33°C sono 328, e di questi ne sono sopravvissuti 178, mentre per la temperatura target di 36°C ne sono stati presi 324 e di sopravvissuti 324.

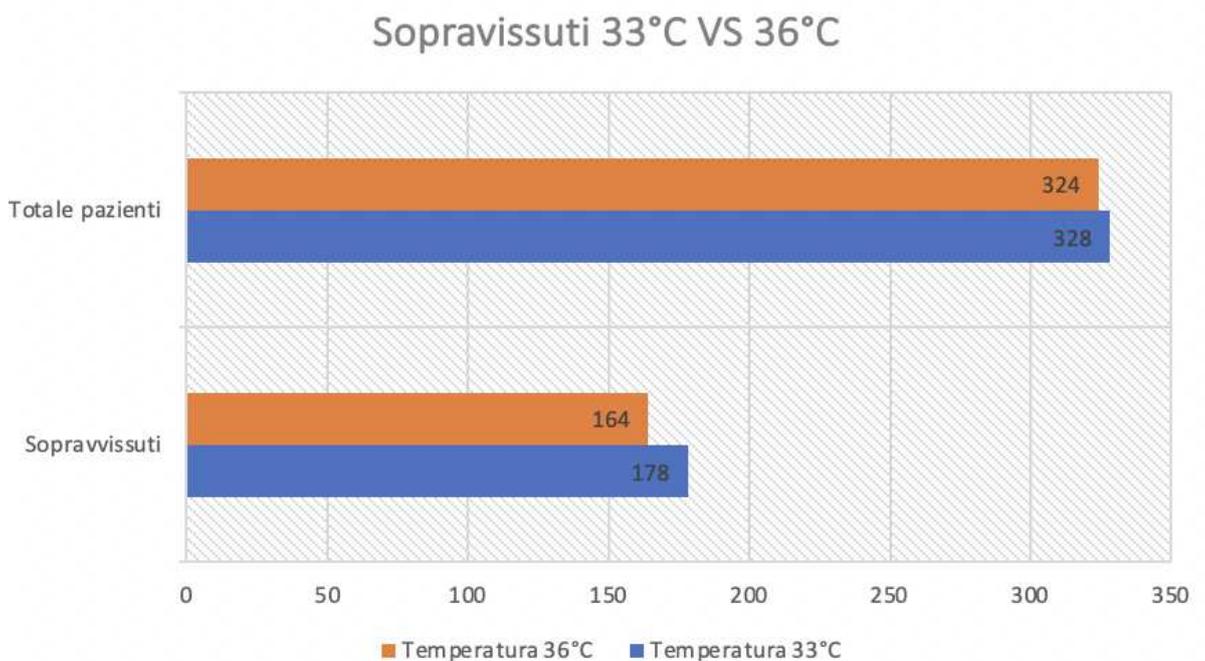


Figura 7: Grafico a confronto della sopravvivenza tra 33°C vs 36°C.

A tutti i sopravvissuti sono stati eseguiti dei follow-up ma solo a 287 pazienti salvati all'arresto cardiaco sono stati eseguiti dei test per la valutazione della funzione mentale cognitiva. Tra questi la metà presenta deficit cognitivo, per lo più lieve.

In questo caso l'esito cognitivo non differiva tra i due gruppi di temperatura. Un risultato a quanto strano in termini della funzione neurologica e qualità di vita dei sopravvissuti è emerso nello studio osservazionale di Nolan (Nolan et al., 2021) attraverso l'analisi della funzione neurologica finale di 738 pazienti (dove erano divisi in due gruppi di temperature 33°C contro 36°C) utilizzando la scala *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e come risultato è di 28 punti da entrambi i gruppi. Un altro studio osservazionale (Irisawa et al., 2018) eseguito nel periodo di giugno 2014 e dicembre 2015 in Giappone ha compreso solo pazienti trattati con TTM di età di solo 18 anni. Il risultato primario era la sopravvivenza ad un mese con esiti neurologicamente favorevoli, per vedere l'effetto della TTM con una mutazione di 1°C della temperatura target nell'intervallo 33-36°C.

Lo studio ha incluso 738 pazienti. La percentuale di pazienti con esiti neurologici (figura 8) favorevoli del 30,4% sulla temperatura target di 33°C, 31,7% della temperatura di 34°C e 30,4% della temperatura target a 36°C.

Neurologically favorable outcome among OHCA patients receiving targeted temperature management by 1 °C target temperature stratum at 33–36 °C according to the first documented rhythm at the scene.

	33 °C	34 °C	35 °C	36 °C
Shockable n/N, (%) (n = 383)	6/14 (42.9)	134/305 (43.9)	7/17 (41.2)	24/47 (51.1)
Odds Ratio (95% CI)	0.72 (0.22–2.39)	0.75 (0.41–1.39)	0.67 (0.22–2.06)	Reference
Model 1: Adjusted odds ratio (95% CI) ^a	0.63 (0.12–3.39)	0.93 (0.43–2.00)	1.14 (0.28–4.74)	Reference
Model 2: Adjusted odds ratio (95% CI) ^b	0.61 (0.13–2.97)	0.97 (0.56–1.68)	1.23 (0.22–7.03)	Reference
Nonshockable n/N, (%) (n = 280)	0/8 (0.0)	16/191 (8.4)	1/16 (6.3)	5/65 (7.7)
Odds Ratio (95% CI)	NA	1.10 (0.39–3.12)	0.80 (0.09–7.37)	Reference
Model 1: Adjusted odds ratio (95% CI) ^a	NA	1.06 (0.33–3.39)	0.59 (0.05–7.21)	Reference
Model 2: Adjusted odds ratio (95% CI) ^b	NA	1.08 (0.47–2.45)	0.99 (0.11–8.72)	Reference
Non-ECLS n/N, (%) (n = 531)	5/15 (33.3)	153/383 (39.9)	9/29 (31.0)	33/104 (31.7)
Odds Ratio (95% CI)	1.08 (0.34–3.40)	1.43 (0.90–2.27)	0.97 (0.40–2.35)	Reference
Model 1: Adjusted odds ratio (95% CI) ^a	0.46 (0.09–2.32)	0.91 (0.50–1.67)	0.78 (0.26–2.39)	Reference
Model 2: Adjusted odds ratio (95% CI) ^b	0.51 (0.10–2.75)	0.92 (0.49–1.71)	0.78 (0.22–2.84)	Reference

Figura 8 Tabella presa dallo studio Irisawa et al., 2018 per gli esiti neurologici favorevoli

In questo studio è stata esaminata la diversità nell'esito dopo che i pazienti con arresto cardiaco hanno ricevuto un trattamento TTM per ogni grado centigrado dell'intervallo 33-36°C e hanno visto che non c'è alcuna differenza statisticamente significativa nei risultati neurologici rispetto la temperatura target mantenuta.

In conclusione come accade molto spesso i trattamenti clinici pratici vengono attuati con un certo ritardo alle nuove evidenze scientifiche, ad esempio in Italia i primi commenti critici per quanto riguarda queste nuove evidenze scientifiche furono date dal Giornale Italiano di cardiologia nel 2014 che vide come autori Massimo Massetti, Claudio Sandroni e Alfonso Ielasi e nel 2015 hanno proseguito gli studi e la ricerca insieme il Dott.re Tommaso Pellis e il Dottor P. Pellis, fino ai primi di marzo del anno 2019 che ha avuto la prima discussione ufficiale basata sui nuovi risultati nel congresso della SIAARTI all'università di Genova.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Tale revisione proposta ha lo scopo di indagare quali siano i migliori metodi di raffreddamento e quando utilizzarli nel paziente con arresto cardiaco per migliorare l'*outcome*. Partiamo dal fatto che nell'arresto cardiaco si necessita di un intervento con lo scopo di evitare la prolungata assenza di flusso cerebrale che causa gravi danni neurologici, oltre che al ripristino della circolazione spontanea. L'attenzione a questa patologia avviene nella fase acuta e nelle fasi dopo il ROSC questo è andato ad aumentare in questi anni nelle pubblicazioni di PubMed e negli alti motori di ricerca. Dalla ricerca effettuata si ritiene necessaria l'informazione riguardo le tecniche di raffreddamento da parte di tutto il personale sanitario, anche quello del servizio di ambulanza, in modo da migliorare la sopravvivenza. Secondo le linee guida più recenti della *l'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)* insieme alla *Critical Care Medicine* consigliano che tale trattamento debba iniziare al più presto entro le 4-8 dalla ripresa del circolo spontaneo (ROSC) e questo significa avviare tale procedura in ambito extraospedaliero. In molti articoli di letteratura si discutono le varie temperature target in particolare "*TTM da target temperature management*" (Nielsen, 2017) in tale articolo è stato dimostrato che la temperatura target 36°C porta a un migliore outcome rispetto al target di 33°C. Vi sono però argomentazioni di contrasto sulla scelta del paziente e sulla sua durata della terapia e sul possibile esito di tale trattamento, e se porta un miglioramento della sopravvivenza neurologica indipendentemente dal target termico scelto. I dati dello studio (Colls Garrido et al., 2021) sono concordi ad affermare che una precisa prognosi neurologica non può essere determinata prima delle 72 ore post arresto cardiaco. Un altro argomento importante e più volte se ne è parlato in questa tesi è la prognosi precoce per la valutazione del settore neurologico. Rimane comunque molto importante poter predire l'esito con una buona accuratezza anche nelle ore precedenti magari durante la fase di controllo della temperatura target. L'avanzare di questo trattamento ha portato a mutamento del nome e della procedura da *ipotermia terapeutica indotta* a *gestione della temperatura target* con questo si fa riferimento al rigoroso controllo della temperatura a seguito di arresto cardiaco. Questo cambiamento è emerso in

seguito alla sperimentazione che ha mostrato l'ipotermia come una componente terapeutica non solamente non più necessaria ma anche dannosa. La TTM *trial* ha dimostrato come la procedura più indicata sia il controllo della normoterapia, impostandola e mantenendola sotto i 37°C con lo scopo di evitare l'ipertermia, ovvero la complicità maggiore del danno da ischemia riperfusione. L'arresto cardiaco rappresenta uno degli eventi più critici da trattare ma la standardizzazione e l'uniformità dei protocolli di gestione stanno migliorando sempre di più i risultati finali e le strategie di prevenzione nella popolazione. Uno degli obiettivi più importanti dell'infermiere deve essere rivolto in questa strada, come viene scritto nel profilo professionale del DM 739/93 ovvero "l'infermiere partecipa all'identificazione dei bisogni di salute della persona e della collettività", in questo caso, sviluppando il suo carattere educativo attraverso programmi di formazione, l'infermiere ha il dovere di trasmettere alla popolazione laica e sanitaria la capacità di riconoscere per curare correttamente un arresto cardiaco poiché, come si è visto si tratta di prendere il supporto dell'evento precoce nei primissimi minuti per essere decisivo il risultato finale. È importante dare un senso ai grandi sforzi che si osservano nel panorama della ricerca nazionale e internazionale per raggiungere una qualità sempre maggiore delle manovre di rianimazione. Alla luce degli studi analizzati è giunto il momento di abbandonare il metodo dell'induzione dell'ipotermia per lo sviluppo e l'attuazione della quale sono state investite ingenti risorse umane a vantaggio della gestione della temperatura a 36°C. La cura post ACC rappresenta tutt'oggi una delle più complesse terapie da attuare e nonostante il trattamento post ROSC rappresenti solo la parte finale di quella "catena della sopravvivenza", la catena è di vitale importanza ed è fondamentale investire ulteriormente con l'obiettivo di migliorare la prognosi dei pazienti con ACC. La giusta gestione di un arresto cardiaco dovrebbe essere un argomento di primaria importanza per ogni professionista sanitario indipendentemente dal settore specialistico in cui si trova. Soprattutto la categoria infermieristica che presta assistenza in una realtà di terapia intensiva e rianimazione dovrebbe essere inclusa nel processo di aggiornamento, poiché è come viene enunciato all'interno dell'articolo del codice deontologico (FNOPI 2022), l'infermiere istituisce il proprio operato su coscienze validate dalla

comunità scientifiche aggiorna le competenze attraverso lo studio e la ricerca con lo scopo di garantire la qualità e la sicurezza delle attività. Il trattamento deve essere uno strumento importante per diminuire o limitare il danno neurologico. Da questa revisione si nota che l'infermiere è la persona più a contatto con questo gruppo di pazienti, dalle prime manovre rianimatorie alla conclusione del trattamento, dove l'infermiere è fondamentale per il monitoraggio delle funzioni vitali, il riconoscimento e la gestione delle possibili complicanze, la valutazione dello stato neurologico e il sostegno biopsicosociale dell'assistito e dei suoi familiari così da prendersi cura in maniera olistica del paziente.

A livello pratico, apportate queste modifiche in ospedale non dovrebbe essere troppo costoso perché non sembra richiedere particolari abilità avanzate a livello di applicazione ma richiede solo una variazione del monitoraggio del paziente, evitando così l'utilizzo di risorse e interventi per smorzare tutti gli effetti descritti nel primo capitolo che l'ipotermia terapeutica ha fisiologicamente innescato nei pazienti. Si prevede pertanto che i processi saranno intrapresi entro un breve periodo di tempo per garantire protocolli di trattamento uniformi in tutti gli intensivi in conformità con le nuove linee guida. Tuttavia, sembra che potrebbe essercene presto altre pubblicazioni relative alle procedure di gestione del target termico per l'acquisizione di nuovi risultati da studi clinici in corso; tuttavia, va notato che nulla di ufficiale è stato rilasciato in merito a questi nuovi studi. Per concludere posso dire che la discussione di un tale, specifico e poco conosciuto argomento come questo non è stato certamente facile.

APPENDICE A

Articolo	Tipologia	Campione	Obiettivi	risultati
Cardiac arrest and therapeutic hypothermia Michael G. Silverman, MDne Benjamin M.scirica, MD,MPH. Anno 2016	Articolo di rivista	L'Ipotermia terapeutica e i suoi benefici nell'arresto cardiaco	L'ipotermia terapeutica per i pazienti che rimangono in coma dopo la rianimazione da un arresto cardiaco migliora sia la sopravvivenza che gli esiti neurologici. Sebbene questa terapia sia stata incorporata nelle linee guida per le cure di routine post-rianimazione e sia stata utilizzata clinicamente per oltre un decennio, permangono questioni e controversie significative.	L'uso di TH dopo ROSC nei pazienti post-CA come parte delle cure post-rianimatorie di routine migliora la sopravvivenza e gli esiti neurologici
Therapeutic hypothermia Ana G.Alzaga, Mario Cerdan, Joseph. Anno 2005, pubblicato nel 2006	Articolo di rivista	L'evoluzione dell'ipotermia terapeutica nel tempo	Esamina la storia della scoperta dell'ipotermia terapeutica, nonché le attuali applicazioni terapeutiche e le modalità per fornire questo trattamento. Vengono anche esaminate le tecniche di raffreddamento e i processi di recupero, nonché le potenziali complicanze	L'ipotermia terapeutica è ora vista come una nuova strategia neuroprotettiva e sta guadagnando terreno come terapia di emergenza. La migliore tecnica di raffreddamento è quella che è facile da usare e allo stesso tempo efficace.
Therapeutic hypothermia Barbara Kabon, Andreas Bacher, Christian K.Spiss	Best Practice & Research Clinical Anaesthesia Vol. 17, No. 4, pp. 551-568		L'ipotermia è comune durante l'anestesia e la chirurgia a causa dell'inibizione del controllo termoregolatore indotta dall'anestetico. L'ipotermia perioperatoria è associata a numerose complicazioni. Tuttavia, per alcune popolazioni di pazienti e in condizioni cliniche specifiche, l'ipotermia può fornire vantaggi sostanziali. Abbassamento della temperatura interna a 32-34°C può ridurre il danno cellulare sopprimendo le eccitossine e i radicali dell'ossigeno, stabilizzando le membrane cellulari e riducendo il numero di depolarizzazioni elettriche anormali.	Ci sono prove che l'ipotermia terapeutica potrebbe essere benefica nei pazienti dopo traumi cerebrali, ictus e infarto del miocardio. Inoltre, devono ancora essere valutate la temperatura interna ottimale, l'inizio della terapia di raffreddamento, durante le strategie di raffreddamento e riscaldamento.

Tabella .1: Documento Guida tesi di laurea Università di Padova, pagina 12

Articolo	Tipologia	Campione	Obiettivi	risultati
<p>Accidental hypothermia –an update: The content of this review is endorsed by the International Commission for Mountain Emergency Medicine (ICAR MEDCOM) Paal Peter, Gordon Les, Strapazon Giacomo, Brodmann Maeder, Putzer Gabriel, Walpoth Beat, Wanscher Michael, Brown Doug, Holzer Michael, Broessner Gregor, Brugger Hermann pubblicato nel dicembre 2016</p>	<p>Articolo di rivista</p>		<p>Fornisce una revisione aggiornata della gestione e dell'esito dei pazienti con ipotermia accidentale con e senza arresto cardiaco.</p>	<p>L'uso ospedaliero del riscaldamento minimamente invasivo per i pazienti non arrestati, altrimenti sani, con ipotermia primaria e segni vitali stabili ha il potenziale per ridurre sostanzialmente la morbilità e la mortalità per questi pazienti. Il supporto vitale extracorporeo (ECLS) ha rivoluzionato la gestione dell'arresto cardiaco ipotermico, con tassi di sopravvivenza che in alcuni casi si avvicinano al 100%. I pazienti ipotermici con fattori di rischio per imminente arresto cardiaco (temperatura 28 °C, aritmia ventricolare, pressione arteriosa sistolica 90 mmHg) e quelli che sono già stati arrestati devono essere trasferiti direttamente a un centro ECLS. I pazienti in arresto cardiaco devono essere sottoposti a rianimazione cardiopolmonare continua (RCP) durante il trasferimento. Se e necessario un trasporto prolungato o il terreno è difficile, la RCP meccanica può essere utile.</p>

Tabella .1: Documento Guida tesi di laurea Università di Padova, pagina 12

Articolo	Tipologia	Campione	Obiettivi	risultati
<p>Critical Care Management Focused on Optimizing Brain Function After Cardiac Arrest</p> <p>Nakashima Ryuta, Hifumi Toru, Kawakita Kenya, Okazaki Tomoya, Egawa Satoshi, Inoue Akihiko, Seo Ryutaro, Inagaki Nobuhiro, Kuroda Yasuhiro</p>	Articolo di rivista		<p>Gestione dell'assistenza neurocritica nella sindrome da arresto cardiaco (PCAS) si è generalmente concentrata sui valori target utilizzati per la gestione mirata della temperatura (TTM). È stata prestata meno attenzione ai valori target per i parametri sistemici e cerebrali per ridurre il minimo danno cerebrale secondario nella PCAS. E le indicazioni neurologiche affinché la TTM produca un esito neurologico favorevole restano da determinare</p>	<p>Speriamo di stabilire standard di cura neurocritica per ottimizzare la funzione cerebrale e produrre un risultato neurologico favorevole.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Gestione delle crisi mediante elettroencefalografia continua, valore target di stabilizzazione emodinamica e relativo metodo. •Gestione e analisi della respirazione •Sedazione e relativo monitoraggio •Controllo dei brividi e relativo monitoraggio •Gestione del glucosio. Speriamo di stabilire standard di cura neurocritica per ottimizzare la funzione cerebrale e produrre un risultato neurologico favorevole. •Gestione delle crisi mediante elettroencefalografia continua •Valore target di stabilizzazione emodinamica e relativo metodo •Gestione e analisi della respirazione •Sedazione e relativo monitoraggio •Controllo dei brividi e relativo monitoraggio

Tabella .1: Documento Guida tesi di laurea Università di Padova, pagina 12

BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA

- Alshimemeri, A. (2014) 'Therapeutic hypothermia after cardiac arrest', *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 17(4), p. 285.
- Alzaga, A.G., Cerdan, M. and Varon, J. (2006) 'Therapeutic hypothermia', *Resuscitation*, 70(3), pp. 369–380.
- Arrich, J. et al. (2016) 'Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Edited by Cochrane Emergency and Critical Care Group, 2019(1).
- Bernard, S.A. and Jones, B.M. (2002) 'Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia', *The New England Journal of Medicine*, p. 7.
- Bro-Jeppesen, J. et al. (2013) 'Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest', *Resuscitation*, 84(12), pp. 1734–1740.
- Chan, P.S. et al. (2016) 'Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest', *JAMA*, 316(13), p. 1375.
- Chandrasekaran, P.N., Dezfulian, C. and Polderman, K.H. (2015) 'What is the right temperature to cool post-cardiac arrest patients?', *Critical Care*, 19(1), p. 406.
- Colls Garrido, C. et al. (2021) 'The Effect of Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest on the Neurological Outcome and Survival—A Systematic Review of RCTs Published between 2016 and 2020', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(22), p. 11817.
- Dankiewicz, J. et al. (2017) 'Infectious complications after out-of-hospital cardiac arrest—A comparison between two target temperatures', *Resuscitation*, 113, pp. 70–76.
- Dankiewicz, J. et al. (2019) 'Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial—Rationale and design', *American Heart Journal*, 217, p. 9.

- Derwall, M., Fries, M. and Rossaint, R. (no date) ‘Sudden cardiac death: Role of therapeutic hypothermia’, Sudden cardiac death, p. 10.
- Donnino, M.W. et al. (2016) ‘Temperature Management After Cardiac Arrest’, Resuscitation, 98, pp. 97–104.
- Fukuda, T. (2016) ‘Targeted temperature management for adult out-of-hospital cardiac arrest: current concepts and clinical applications’, Journal of Intensive Care, 4(1), p. 30.
- Gasparetto, N. et al. (2014) ‘Therapeutic hypothermia in Italian Intensive Care Units after 2010 resuscitation guidelines: Still a lot to do’, Resuscitation, 85(3), pp. 376–380.
- Girotra, S., Chan, P.S. and Bradley, S.M. (2015) ‘Post-resuscitation care following out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest’, Heart, 101(24), pp. 1943–1949.
- Glover, G.W. et al. (2016) ‘Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest – an analysis of the TTM trial data’, Critical Care, 20(1), p. 381.
- Irisawa, T. et al. (2018) ‘The effect of different target temperatures in targeted temperature management on neurologically favorable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry)’, Resuscitation, 133, pp. 82–87.
- Johnson, N.J., Carlom, D.J. and Gaieski, D.F. (2018) ‘Ventilator Management and Respiratory Care After Cardiac Arrest’, Chest, 153(6), pp. 1466–1477.
- Jou, C. et al. (2020) ‘The Role of Inflammatory Cytokines in Cardiac Arrest’, Journal of Intensive Care Medicine, 35(3), pp. 219–224.
- Kabon, B., Bacher, A. and Spiss, C.K. (2003) ‘Therapeutic hypothermia’, Best Practice Research Clinical Anaesthesiology, 17(4), pp. 551–568.
- Kalra, R. et al. (2018) ‘Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-analyses’, Anesthesia Analgesia, 126(3), pp. 867–875.

- Koopmans, M. et al. (2015) ‘Microcirculatory perfusion and vascular reactivity are altered in post cardiac arrest patients, irrespective of target temperature management to 33°C vs 36°C’, *Resuscitation*, 86, pp. 14–18.
- Mentzelopoulos, S.D. and Zakyntinos, S.G. (2017) ‘Post-cardiac arrest syndrome: pathological processes, biomarkers and vasopressor support, and potential therapeutic targets’, *Resuscitation*, 121, pp. A12–A14.
- ‘Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest’ (2002) *The New England Journal of Medicine*, p. 8.
- Mongardon, N. et al. (2013) ‘Syndrome post-arêt cardiaque: aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques’, *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, 32(11), pp. 779–786.
- Nakashima, R. et al. (2017) ‘Critical Care Management Focused on Optimizing Brain Function After Cardiac Arrest’, *Circulation Journal*, 81(4), pp. 427–439.
- Nielsen, N. et al. (2013) ‘Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest’, *New England Journal of Medicine*, 369(23), pp. 2197–2206.
- Nielsen, N. (2017) ‘The Target Temperature for Post Cardiac Arrest Patients Should Be 36°C’, *Critical Care Medicine*, 45(9), pp. 1552–1554.
- Nolan, J.P. et al. (2015) ‘European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care’, *Intensive Care Medicine*, 41(12), pp. 2039–2056.
- Paal, P. et al. (2016) ‘Accidental hypothermia—an update: The content of this review is endorsed by the International Commission for Mountain Emergency Medicine (ICAR MEDCOM)’, *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 24(1), p. 111.
- Ristagno, G. et al. (2014) ‘The “Italian Registry of Cardiac Arrest – RIAC”, a National achievement to portrait the Italian reality and to contribute to the wider European vision by “EuReCa”’, *Resuscitation*, 85(12), pp. e193–e194.
- Saba, P.S. et al. ‘Gruppo di studio emergenze e urgenze cardiocircolatore e terapia intensiva della società italiana di cardiologia’, p. 52.

- Sandroni, C. et al. (2013) ‘Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia’, *Resuscitation*, 84(10), pp. 1324–1338.
- Schmidt-Schweda, S. et al. (2013) ‘Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I II)’, *Resuscitation*, 84(3), pp. 319–325.
- Seupaul, R.A. and Wilbur, L.G. (no date) ‘Does Therapeutic Hypothermia Benefit Survivors of Cardiac Arrest?’, p. 2.
- Progetto Cuore
- Silverman, M.G. and Scirica, B.M. (2016) ‘Cardiac arrest and therapeutic hypothermia’, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(4), pp. 337–344.
- Taccone, F.S., Picetti, E. and Vincent, J.-L. (2020) ‘High Quality Targeted Temperature Management (TTM) After Cardiac Arrest’, *Critical Care*, 24(1), p. 6.
- Yan, Y. et al. (2010) ‘Cerebral oxygen metabolism and neuroelectrophysiology in a clinical study of severe brain injury and mild hypothermia’, *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(2), pp. 196–200.