




# CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

Versione 1 del 18/06/2025

*Società scientifiche coinvolte*



Italian  
Resuscitation  
Council



*Questo documento è dedicato con profonda stima e affetto alla memoria del Prof. Paolo P. Pelosi, il cui straordinario impegno e visione hanno reso possibile la sua realizzazione. Paolo non è stato solo un riferimento scientifico di eccezionale valore, ma anche un esempio di umanità, dedizione e passione per il progresso della nostra disciplina. La sua scomparsa ha lasciato un vuoto immenso, ma auspichiamo che questo lavoro abbia soddisfatto le sue aspettative e rappresenti un ulteriore contributo al suo instancabile impegno per migliorare la cura dei pazienti.*

*A lui va il nostro più sentito ringraziamento e il ricordo di un collega e maestro.*

## INDICE

|    |   |
|----|---|
| 03 | INDICE  |
| 06 | PANEL   |
| 07 | INTRODUZIONE  |
| 09 | METODOLOGIA   |
| 11 | TABELLA STATEMENTS  |
| 13 | STATEMENTS E RAZIONALI  |
| 13 | 1. Definizione di Controllo della Temperatura   |
| 13 | 2. Considerazioni sulla prognosi neurologica  |
| 13 | 3. Target da raggiungere  |
| 14 | 4. Tecniche per il controllo della temperatura  |
| 15 | 5. Tecniche per raggiungere e mantenere la temperatura target   |
| 17 | 6. Considerazioni sulla durata del controllo della temperatura  |
| 17 | 7. Considerazioni sulla durata del controllo della temperatura  |
| 17 | 8. Timing di inizio e tecniche di riscaldamento nel caso di un controllo della temperatura inferiore a 36°C |
| 18 | 9. Agenti sedativi durante il controllo della temperatura   |
| 18 | 10. Bloccanti neuromuscolari durante controllo della temperatura  |
| 19 | 11. Metodi usati per controllare il brivido durante controllo della temperatura                             |
| 20 | 12. Sito di misurazione per il monitoraggio della temperatura corporea                                      |
| 21 | 13. Obiettivi respiratori ragionevoli durante controllo della temperatura                                   |
| 22 | 14. Obiettivi emodinamici ragionevoli durante controllo della temperatura                                   |
| 23 | 15. Monitoraggio neurologico durante controllo della temperatura dopo arresto cardiaco                      |
| 25 | 16. Complicanze sistemiche durante controllo della temperatura dopo arresto cardiaco                        |
| 26 | KNOWLEDGE GAP   |
| 27 | BIBLIOGRAFIA  |
| 34 | ALLEGATO 1 – STRINGHE DI RICERCA  |
| 40 | ALLEGATO 2 – ESITI VOTAZIONI STATEMENT  |
| 47 | ALLEGATO 3 – DEFINIZIONE DI CONTROLLO DELLA TEMPERATURA   |
| 53 | ALLEGATO 4 – MATERIALI SUPPLEMENTARI  |



## PANEL



### Coordinatori

Katia Donadello  
Paolo Pasqualino Pelosi  
Thomas Pellis

### Panel di esperti

Francesca Angelelli  
Iole Brunetti  
Roberta Decaro  
Guglielmo Imbriaco  
Giovanni Landoni  
Annachiara Marra  
Antonio Messina  
Floriana Pinto  
Giuseppe Ristagno  
Erik Roman Pognuz  
Claudio Sandroni  
Filippo Sanfilippo  
Federico Semeraro  
Giuseppe Servillo  
Serafina Valente  
Maria Vargas

### Metodologa

Chiara Robba

### Literature search specialist

Marco Fiore  
Laura Pasin  
Tommaso Scquizzato

### Revisori esterni

Andrea Cortegiani  
Marina Munari

**Francesca Angelelli<sup>§</sup>**, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma;

**Iole Brunetti\***, Policlinico San Martino IRCCS per l'Oncologia e le Neuroscienze - Clinica Anestesiologica e Terapia Intensiva, Genova;

**Andrea Cortegiani\***, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

**Roberta Decaro<sup>§</sup>**, TIPO triapianti, IRCCS di bologna, Policlinico Sant'Orsola, Bologna;

**Katia Donadello\***, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia – Anestesia e Rianimazione B, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia;

**Marco Fiore\***, RTDA Anestesia, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", UOC Anestesia e Rianimazione, AOU della Campania "L. Vanvitelli";

**Guglielmo Imbriaco<sup>§</sup>**, Centrale Operativa 118 Emilia Est, Bologna; Comitato Direttivo ANIARTI, Associazione Nazionale Infermieri di Area Critica;

**Giovanni Landoni\***, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italia; Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia;

**Annachiara Marra\***, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;

**Antonio Messina\***, Anestesia e Terapia Intensiva Generale, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano), Italia;

**Marina Munari\***, U.O.C. Anestesia Rianimazione OSA - Neuroanestesia e Neurorianimazione Azienda Ospedale-Università Padova, Padova.

**Laura Pasin\***, Libero professionista;

**Tommaso Pellis\***, Dipartimento Emergenza e Cure intensive, SSD Emergenza Territoriale, SC Anestesia e rianimazione Pordenone, Azienda sanitaria Friuli Occidentale (AS FO), Pordenone;

**Paolo Pasqualino Pelosi\***, Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS per Oncologia e Neuroscienze, Genova, Italia; Dipartimento di scienze chirurgiche e diagnostiche integrate – DISC, Università di Genova, Genova, Italia;

**Floriana Pinto<sup>§</sup>**, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia; Comitato Direttivo Aniarti, Associazione Nazionale Infermieri di Area Critica;

**Giuseppe Ristagno\*<sup>o</sup>**, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano; Laboratorio di Fisiopatologia Cardiopolmonare, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano; Dipartimento di Anestesia, Terapia Intensiva ed Emergenze, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;

**Erik Roman- Pognuz\***, SC (UCO) Anestesia Rianimazione e Terapia Antalgica, Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina (ASU GI), Trieste;

**Chiara Robba\***, Dipartimento di scienze chirurgiche e diagnostiche integrate – DISC, Università di Genova, Genova, Italia;

**Claudio Sandroni**<sup>°</sup>, Dipartimento di Scienze dell'Emergenza, Anestesiologiche e della Rianimazione; Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma;

**Filippo Sanfilippo**<sup>\*</sup>, Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità Medico-Chirurgiche, Sezione di Anestesia e Terapia Intensiva, Università di Catania, Catania;

**Federico Semeraro**<sup>\*°</sup>, U.O.C. Rianimazione ed Emergenza Territoriale Bologna, Ospedale Maggiore, AUSL di Bologna;

**Giuseppe Servillo**<sup>\*</sup>, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;

**Tommaso Scquizzato**<sup>\*</sup>, U.O. Anestesia e Rianimazione, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;

**Serafina Valente**<sup>¥</sup>, Dipartimento cardio-toraco-vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Siena, Siena

**Maria Vargas**<sup>\*</sup>, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;

- 
- § ANIARTI - Aniarti Associazione Nazionale Infermieri Di Area Critica  
¥ ANMCO - Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri  
° IRC - (Italian Resuscitation Council), Gruppo Italiano per la Rianimazione Cardiopolmonare  
\* SIAARTI - Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva



## LISTA ABBREVIAZIONI

AINS-FANS - Farmaci anti-infiammatori non steroidei  
ATP - Adenosin-trifosfato  
CA - Arresto cardiaco (cardiac arrest)  
CMRO<sub>2</sub> - Tasso metabolico cerebrale dell'ossigeno (cerebral metabolic oxygen rate)  
CQ - Clinical Question  
DHCA - Arresto cardiaco ipotermico profondo (deep hypothermic circulatory arrest)  
ECG - Elettrocardiogramma  
EEG - Elettroencefalogramma  
HACA - The Hypothermia After Cardiac Arrest study group  
HT - Serotonina (5-idrossitriptamina-5).  
ICP - Pressione intracranica (intracranial pressure)  
ILCOR - International Liaison Committee on Resuscitation  
LVEF - Frazione di eiezione ventricolare sinistra (left ventricular ejection fraction)  
MAAS - Motor Activity Assessment Scale  
NE - Norepinefrina (Norepinephrine)  
NMBA - Bloccante neuro-muscolare (Neuro-Muscular Blocking Agent)  
NMDA - N-Metil-D-Aspartato  
NSE - Enolasi neuron-specifica (neuronal specific enolase)  
OHCA - Arresto cardiaco extra-ospedaliero (out-of-hospital cardiac arrest)  
PaCO<sub>2</sub> - Pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso  
PAM - Pressione arteriosa media  
PaO<sub>2</sub> - Pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso  
PbtO<sub>2</sub> - Pressione parziale di ossigeno nel tessuto cerebrale (partial brain tissue oxygen pressure)  
RCT - Randomized Controlled Trial  
ROSC - Ripresa della circolazione spontanea (Return of Spontaneous Circulation)  
SSEP - Potenziali evocati somato-sensitivi (Somato-Sensitive Evoked Potentials)  
TC - Controllo della Temperatura (Temperature Control)  
TCD - Doppler transcranico (transcranial doppler)  
TH - Hypotermia terapeutica (therapeutic hypothermia)  
TTM - Target Temperature Management

## INTRODUZIONE

L'incidenza annuale degli arresti cardiaci extra-ospedalieri (out of hospital cardiac arrest - OHCA) trattati dai servizi di emergenza territoriale è stimata di 30-97 individui per 100 000 abitanti<sup>[1]</sup>. La ripresa della circolazione spontanea (Return of Spontaneous Circulation - ROSC) si ottiene in meno del 30% dei pazienti, con una sopravvivenza al ricovero in ospedale del 22%<sup>[2]</sup>. La maggior parte dei pazienti che vengono ricoverati in ospedale vengono accolti nelle unità di terapia intensiva, dove rimangono per 3-5 giorni<sup>[3]</sup>, con una mortalità elevata, circa del 70%<sup>[4]</sup>. Il tasso di sopravvivenza rimane basso, assestandosi in Europa a circa 8%<sup>[5]</sup>.

La prevenzione del danno encefalico secondario dopo arresto cardiaco (cardiac arrest - CA) riveste un ruolo chiave nella gestione di questi pazienti, attraverso il mantenimento dell'omeostasi fisiologica, il trattamento delle convulsioni e il controllo della temperatura<sup>[6]</sup>.

Il concetto di ipotermia neuroprotettiva nasce con le osservazioni di T. Fay nel 1940<sup>[7]</sup>, ma il controllo della temperatura venne introdotto nella gestione dei pazienti dopo arresto cardiaco solo all'inizio degli anni 2000, segnando una svolta significativa nella rianimazione cardiopolmonare, dando vita al concetto di trattamento post-rianimazione per sé<sup>[8]</sup>. I primi studi randomizzati sull'ipotermia terapeutica<sup>[8,9]</sup> hanno infatti gettato le basi per un nuovo percorso clinico dedicato ai pazienti rianimati dopo arresto cardiaco.

È noto da anni che la temperatura corporea possa influenzare l'estensione del danno neurologico dopo ischemia globale, aggravandola quando sul versante ipertermico<sup>[10]</sup> e presentando effetti protettivi quando bassa<sup>[11]</sup>. Si ritiene che l'ipotermia sia benefica in quanto previene la deplezione di adenosin-trifosfato (ATP), bloccando specifiche vie intracellulari, e perché modula la risposta infiammatoria promuovendo la produzione di proteine anti-apoptotiche<sup>[12]</sup>.

Storicamente, l'ipotermia terapeutica è stata distinta in lieve (34.5°C -36.5°C), moderata (34.5°C-32°C), marcata (28°C -32°C), e profonda (<28°C)<sup>[13]</sup>. Oggi, la definizione "controllo della temperatura"<sup>[14]</sup> è preferita rispetto a "ipotermia terapeutica lieve" o "gestione della temperatura target (Target Temperature Management - TTM)"<sup>[12]</sup>, riflettendo un'evoluzione nella terminologia e nella comprensione del processo terapeutico.

Il controllo della temperatura è diventato un elemento centrale nel trattamento post-rianimazione. Numerosi studi e pubblicazioni hanno approfondito questa strategia terapeutica, che ha ottenuto un riconoscimento significativo fino ad essere incorporata in un capitolo autonomo nelle linee guida internazionali dedicato al trattamento post-rianimazione. Oggi, il percorso post-rianimazione è descritto attraverso algoritmi, flow chart e raccomandazioni elaborate congiuntamente dalle società di rianimazione e di medicina critica.

Il controllo della temperatura svolge un ruolo di primaria importanza nella gestione post-rianimazione, essendo oggetto di continuo dibattito scientifico e di studi volti a migliorarne l'applicazione e gli esiti clinici. Questo approccio mira a ridurre la principale causa di mortalità nei pazienti rianimati: il danno ipossico-ischemico. Dopo il ripristino della circolazione, infatti, la maggior parte dei decessi è attribuibile al danno cerebrale secondario all'arresto cardiaco. Il controllo della temperatura è l'unico strumento di neuroprotezione disponibile oltre alle misure volte a mantenere una normale omeostasi nella fase post-rianimazione.

Tuttavia, gli studi degli ultimi 20 anni hanno fornito risultati contrastanti.

Da un lato, numerosi studi sperimentali su modelli animali confermano l'efficacia del controllo della temperatura, specialmente quando l'ipotermia è indotta precocemente. In ambito neonatale<sup>[15]</sup>, l'ipotermia (33.5°C per 72 ore) dopo insulto ipossico-ischemico è una strategia terapeutica ben consolidata e supportata da molteplici trial clinici che ne attestano l'efficacia.

Dall'altro, il TTM trial non ha riportato differenze significative di sopravvivenza ed esito neurologico del coma post-arresto cardiaco tra i pazienti trattati a 33°C rispetto a quelli trattati a 36°C<sup>[3]</sup>. Lo studio aveva arruolato in larga prevalenza pazienti con ritmo defibrillabile. Nei pazienti in coma dopo arresto cardiaco con ritmo non defibrillabile il trial HYPERION, ha confrontato un controllo della temperatura a 33°C vs. 37°C per 24 ore, riportando un modesto (fragility index = 1) ma significativo miglioramento dell'esito neurologico a 90 giorninel gruppo a 33°C, senza significativa differenza per la mortalità<sup>[16]</sup>. Il recente TTM2 trial, confrontando un controllo della temperatura a 33°C con una



strategia di prevenzione della febbre ( $<37.5^{\circ}\text{C}$ ), confermava l'assenza di differenze significative per esito neurologico e mortalità<sup>[17]</sup>. Due meta-analisi pubblicate nel 2022<sup>[18]</sup> e nel 2024<sup>[19]</sup> concludevano che l'ipotermia a  $33^{\circ}\text{C}$  non migliorava la sopravvivenza dopo arresto cardiaco. Accanto a questi dati, permangono incertezze circa il timing e le modalità di gestione del controllo della temperatura.

Per gli adulti, le modalità di applicazione del controllo della temperatura sono in continua evoluzione, ma rimangono la principale strategia terapeutica specifica per mitigare il danno neurologico secondario. Insieme nel contesto più ampio delle raccomandazioni per il trattamento post-rianimazione, queste pratiche rappresentano ancora un'opportunità terapeutica fondamentale.

Anche le più recenti linee guida internazionali, co-pubblicate da European Resuscitation Council (ERC) e da European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)<sup>[20]</sup>, riportavano evidenze insufficienti e non univoche a favore del controllo della temperatura mirata all'ipotermia.

## METODOLOGIA

Gli esperti membri del panel sono stati selezionati dai tre coordinatori del progetto sulla base di comprovata esperienza clinica e scientifica sull'argomento per conto di SIAARTI.

In data 22 novembre 2021 gli esperti SIAARTI hanno ricevuto formale invito a partecipare e, contestualmente, sono stati invitate a partecipare l'Associazione Nazionale Infermieri di Area Critica (Aniarti), l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e Italian Resuscitation Council (IRC). Tutti gli esperti hanno esplicitamente dichiarato eventuali conflitti di interessi sull'argomento.

Il percorso metodologico del documento si è basato sui principi di revisione sistematica della letteratura scientifica, e del metodo Delphi modificato.

Dopo una riunione iniziale, in cui è stata condivisa la metodologia, gli esperti si sono riuniti in una web-conference per un incontro di "scoping workshop" durante il quale il panel ha discusso delle criticità e dei quesiti oggetto del presente documento. Successivamente, le diverse tematiche sono state assegnate ad uno o più membri del panel, divisi in sottogruppi, sulla base delle rispettive competenze, al fine di:

- 1) valutare la letteratura disponibile;
- 2) produrre statement e razionali a supporto, in forma di testo esplicativo.

L'elenco complessivo degli statement è stato sottoposto a votazione, secondo metodo, al fine di esprimere il grado di consenso.

La formulazione degli statement ha tenuto conto della metodologia utilizzata, in particolare della revisione delle evidenze, della tipologia di documento e del parere degli esperti.

La revisione della letteratura è stata condotta, su PubMed, senza limiti temporali definiti, da due esperti in materia (*Allegato 1*). La ricerca bibliografica è datata 2022/03/15.

Sono state elaborate diverse Clinical Question (CQ), proposte dai coordinatori, poi discusse ad uno scoping workshop online e sottoposte a votazione per priorità utilizzando usando una scala Likert, ordinale, secondo il metodo UCLA-RAND<sup>[21]</sup>.

Sulla base di queste, è stata creata un'apposita strategia di ricerca della letteratura dai search specialist, di concerto con il panel, i quali hanno effettuato il processo di inclusione/esclusione e assegnazione per rilevanza a una o più clinical question.

Le tipologie degli articoli inclusi sono state: articoli originali, revisioni narrative della letteratura, revisioni sistematiche, meta-analisi, position papers, linee guida, studi sperimentali, studi randomizzati. Sono stati esclusi gli articoli non in lingua inglese, i conference proceedings, case reports e case series. La ricerca bibliografica ed il suo reporting sono stati condotti secondo quanto previsto da PRISMA 2020<sup>[22, 23]</sup>. Sulla base della letteratura e delle proprie competenze, gli esperti hanno stilato gli statement e il loro razionale da sottoporre a votazione in cieco da parte dell'intero panel (con esclusione dei revisori della letteratura e del metodologo).

La metodologia utilizzata ha previsto un massimo di due eventuali round di votazioni online. L'opinione, in forma anonima, è stata espressa su piattaforma online nella quale ogni componente del panel, dopo aver valutato singolarmente e collegialmente la letteratura disponibile, ha espresso un giudizio di appropriatezza (appropriato, non appropriato, incerto), tramite un punteggio da 1 a 9, per ogni questione clinica posta, dove i voti compresi nell'intervallo 1-3 indicano inappropriata, tra 4-6 incertezza e 7-9 come appropriato l'intervento in causa.

La scala Likert è stata suddivisa in 3 sezioni: 1-3 implicava rifiuto/disaccordo ("non appropriato"); 4-6 implicava "incertezza"; 7-9 implicava condivisione/supporto ("appropriatezza").

Al primo round di votazione, vi era la possibilità di inserire commenti o annotazioni come testo libero per eventuali modifiche sugli statement.

I criteri per il consenso utilizzati e stabiliti a priori consistevano:



1) almeno il 75% dei rispondenti assegnavano uno score nei punteggi 1-3, 4-6, o 7-9, che significava rifiuto o condivisione dello statement, rispettivamente;

2) la mediana del punteggio si trovava all'interno dello stesso range.

Il tipo di consenso è stato determinato dal posizionamento della mediana.

I risultati delle votazioni sono stati riportati in forma tabulata nell'Allegato 2.

Il documento finale, prima della pubblicazione, è stato inviato a due revisori esterni per una revisione del contenuto e dell'approccio metodologico. Le osservazioni e le richieste di modifica/integrazione da parte dei revisori esterni vertevano principalmente sulla correzione di refusi ortografici e di impaginazione e sull'integrazione di alcuni statement.

Il panel ha ritenuto, previo incontro collegiale, di accettare e integrare il manoscritto con quanto richiesto.



Figura 1: Workflow metodologico

## STATEMENTS

### 1. DEFINIZIONE DI CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

1.1 La letteratura disponibile presenta una estrema eterogeneità nella definizione di Controllo della Temperatura (Temperature Control – TC) [Allegato 3]

### 2. CONSIDERAZIONI SU OUTCOME NEUROLOGICO

2.1 Dovrebbero essere disponibili e di conseguenza applicati protocolli locali in linea con le raccomandazioni internazionali sulla formulazione della prognosi neurologica dopo arresto cardiaco.

### 3. TARGET DA RAGGIUNGERE

3.1 È indicato il controllo della temperatura ai fini di prevenire la febbre (la febbre è definita come temperatura core > 37.7°C).

3.2 Come alternativa, può essere scelto un controllo attivo della temperatura alla normotermia (i.e. 36°C).

3.3 In pazienti selezionati è possibile ricorrere a un controllo della temperatura a un livello moderatamente ipotermico (i.e. 33°C).

### 4. TECNICHE PER IL CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

4.1 Varie strategie sono efficaci per la prevenzione della febbre e per il controllo della temperatura nei pazienti adulti incoscienti dopo arresto cardiaco. La scelta di quale tecnica utilizzare per gestire la temperatura dopo arresto cardiaco dovrebbe basarsi su procedure e abitudini locali e preferibilmente sulla disponibilità di un dispositivo con feedback.

### 5. TECNICHE PER RAGGIUNGERE E MANTENERE LA TEMPERATURA TARGET

5.1 È indicato un monitoraggio continuo della temperatura al core.

5.2 Esistono varie tecniche (farmacologiche, di superficie, intravascolari).

5.3 È preferibile usare un sistema con feedback per il controllo continuo e la gestione della temperatura in quanto maggiormente attendibile ed in grado di ridurre il carico di lavoro infermieristico.

### 6. CONSIDERAZIONI SULLA TEMPSTICA

6.1 È indicato iniziare il controllo della temperatura il prima possibile dopo il ROSC.

### 7. CONSIDERAZIONI SULLA DURATA DEL CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

7.1 È indicato evitare attivamente la febbre (TC ≥ 37.7°C) per almeno 36 ore e, nei pazienti che rimangono incoscienti, successivamente per un totale di 72 ore.

### 8. RISCALDAMENTO NEL CASO DI UN CONTROLLO DELLA TEMPERATURA INFERIORE A 36°C: TIMING DI INIZIO E TECNICHE

8.1 Nello svezzamento dell'ipotermia, è indicata una velocità di riscaldamento lenta di 0.25-0.5°C/ora.

8.2 Il riscaldamento progressivo può essere gestito con un dispositivo a feedback.



## 9. AGENTI SEDATIVI DURANTE IL CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

9.1 È ragionevole preferire agenti a breve durata d'azione per sedare i pazienti rianimati dopo arresto cardiaco.

## 10. BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

10.1 Si può evitare l'utilizzo routinario dei bloccanti neuromuscolari durante controllo della temperatura.

## 11. METODI USATI PER CONTROLLARE IL BRIVIDO DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

11.1 È indicato il trattamento attivo del brivido.

11.2 Gli agenti di prima linea che possono essere usati per controllare il brivido includono, ma non sono limitati a, sedativi, oppiacei, alpha-2-agonisti, FANS, paracetamolo e magnesio. I bloccanti neuromuscolari dovrebbero essere limitati al trattamento del brivido refrattario.

## 12. SITO DI MISURAZIONE PER IL MONITORAGGIO DELLA TEMPERATURA CORPOREA

12.1 È indicato monitorare la temperatura a livello intravascolare o esofageo, riflettendo questi più accuratamente di altri la temperatura del core.

12.2 Come alternativa accettabile potrebbe essere utilizzata la temperatura vescicale, in quanto la sonda utilizzata in questa sede risulta meno prona alla dislocazione accidentale rispetto ad una sonda esofagea, meno invasiva delle sonde intravascolari, non richiede materiale aggiuntivo e non aumenta il carico di lavoro del personale.

## 13. OBIETTIVI RESPIRATORI RAGIONEVOLI DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

13.1 È indicato evitare ipo e iperossia mantenendo la normossia.

13.2 È indicato mantenere la normocapnia, avendo cura di evitare l'ipocapnia nei pazienti dopo arresto cardiaco.

## 14. OBIETTIVI EMODINAMICI RAGIONEVOLI DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

14.1 Tutti i pazienti sottoposti a controllo della temperatura dovrebbero avere un monitoraggio invasivo e continuo della pressione arteriosa.

14.2 Tutti i pazienti sottoposti a controllo della temperatura dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio emodinamico con dispositivi minimamente invasivi, se disponibili.

14.3 I pazienti con shock cardiogeno refrattario ai trattamenti standard potrebbero beneficiare di un monitoraggio della gittata cardiaca con tecniche invasive (avanzate).

14.4 È indicato evitare valori di pressione arteriosa media (PAM) a valori < 65 mmHg al fine di garantire ottimale perfusione d'organo, clearance del lattato e adeguata diuresi (>0.5 ml/Kg/h).

14.5 Valori di PAM maggiori potrebbero essere indicati in pazienti selezionati.

## 15. MONITORAGGIO NEUROLOGICO DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

15.1 Nei pazienti comatosi dopo arresto cardiaco si dovrebbe attuare un monitoraggio neurologico, incluso EEG, per individuare e gestire complicanze come le crisi epilettiche e per predire l'outcome neurologico.

## 16. COMPLICANZE SISTEMICHE DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

16.1 Nei pazienti dopo arresto cardiaco si dovrebbe applicare uno stretto monitoraggio clinico, strumentale e laboratoristico, includendo elettroliti, glicemia, profilo coagulativo, funzione renale, diuresi, ECG continuo, EEG e controllo infettivo, al fine di individuare e prevenire le complicanze sistemiche.

Uno stretto monitoraggio emodinamico è indicato nei pazienti trattati con controllo della temperatura a 33°C, dato aumentato rischio di sviluppare aritmie ed edema polmonare.

## STATEMENT E RAZIONALI

### 1 DEFINIZIONE DI CONTROLLO DELLA TEMPERATURA (TC)

La letteratura disponibile presenta una estrema eterogeneità nella definizione di Controllo della Temperatura (Temperature Control – TC).

Si allega al presente documento una sintesi (*Allegato 3*) delle definizioni applicate negli studi disponibili ed utilizzati per la redazione di questo documento.

La temperatura corporea normale, o normotermia, è generalmente considerata compresa tra 36°C e 37.5°C, variando a seconda del sito di misurazione e delle condizioni ambientali. In ambito clinico, la febbre è definita come un aumento della temperatura corporea superiore a 37.7°C, che indica una risposta termoregolatoria alterata, generalmente in seguito a stimoli infettivi o infiammatori. La febbre è un segno clinico significativo, poiché può riflettere la presenza di patologie acute, o la presenza di alterata regolazione centrale.

Non esiste una definizione universalmente accettata di febbre. In una coorte di 35.488 pazienti ambulatoriali non infetti (età media 52,9 anni, 64% donne, 41% di razza non caucasica) afferenti ad un grande ospedale universitario del Nordest degli Stati Uniti, il 95% del range di temperatura corporea risultava tra 35.7 e 37.3°C, mentre il 99% tra 35.3 e 37.7°C<sup>[24]</sup>. Non è certo se tali range possano essere generalizzati alla popolazione di pazienti adulti incoscienti dopo CA. Nonostante ciò, anche grazie alle recenti posizioni espresse nel Consensus on Science with Treatment Recommendations dall'ILCOR, c'è crescente accordo nel ritenere che una temperatura > 37.7 °C possa essere definita come febbrile<sup>[14,25]</sup>.

### 2 CONSIDERAZIONI SULLA PROGNOSI NEUROLOGICA

#### STATEMENT

**2.1 Dovrebbero essere disponibili e di conseguenza applicati protocolli locali in linea con le raccomandazioni internazionali sulla formulazione della prognosi neurologica dopo arresto cardiaco.**

Il rationale che supporta lo Statement 2 è lo stesso che giustifica gli statement dell'item 3 "Target da raggiungere", in quanto entrambi si fondano su principi condivisi nella gestione del paziente post-arresto cardiaco.

### 3 TARGET DA RAGGIUNGERE

#### STATEMENT

**3.1 È indicato il controllo della temperatura ai fini di prevenire la febbre (la febbre è definita come temperatura core > 37.7°C).**

**3.2 Non esistono prove a favore o contro un controllo attivo della temperatura mirato all'ipotermia da 32 a 36 °C.**

**3.3 È considerato accettabile mantenere un controllo della temperatura mirato a 32-36 °C in base a protocolli locali, benché non esistano prove a favore di ciò in nessuna popolazione di pazienti.**

Nel 2002, due studi randomizzati controllati arruolanti solo pazienti rianimati dopo arresto cardiaco extra-ospedaliero sostenuto da ritmi defibrillabili, riportavano un esito migliore per i pazienti comatosi trattati con ipotermia moderata a



32-34 °C per 12-24 h<sup>[9,26]</sup>. Il TC divenne quindi gradualmente una parte importante della terapia dopo arresto cardiaco e venne stimolata ulteriormente la ricerca.

Dopo gli studi iniziali, gli RCT successivi riportarono dati contrastanti nel confronto tra ipotermia terapeutica moderata e normotermia.

Il TTM1 trial pubblicato nel 2013 non dimostrò un beneficio per il trattamento a 33°C rispetto a 36°C; di conseguenza, molti gruppi modificarono il loro atteggiamento terapeutico utilizzando come target la normotermia o non gestendo la temperatura<sup>[3]</sup>.

Nel 2019 lo studio HYPERION valutò pazienti rianimati dopo CA sostenuto da ritmo non defibrillabile riportando un outcome funzionale migliore per quelli gestiti a 33°C rispetto a quelli trattati con normotermia<sup>[16]</sup>. Nel 2021 lo studio TTM-2 non riportò differenze di outcome quando pazienti con CA, sostenuto da ogni forma di ritmo, venivano trattati a 33°C o con normotermia<sup>[27]</sup> (Vedi Tabella 1, Figure 1-4, Allegato 4).

Tuttavia, vanno segnalati due aspetti dello studio TTM2: aritmie con compromissione emodinamica risultarono più frequenti nel gruppo trattato con ipotermia, rispetto ai pazienti trattati con normotermia (24% vs 17%;  $p < 0.01$ ); il 46% dei pazienti allocati al gruppo normotermia avevano ricevuto un trattamento di abbassamento della temperatura con l'ausilio di un dispositivo<sup>[27]</sup>.

Il panel ritiene quindi che protocolli operativi dovrebbero essere disponibili ed applicati in ogni centro al fine di monitorare la temperatura del core in modo continuo ed evitare la febbre (temperatura corporea  $\geq 37.7^\circ\text{C}$ ) per almeno 72h dopo CA (Vedi Tabella 2, Allegato 4).

Circa l'effetto del TC su mortalità ed outcome neurologico dopo CA in pazienti adulti, l'ipotermia terapeutica moderata non ha dimostrato di determinare beneficio quando confrontata con la normotermia/prevenzione della febbre (definita come temperatura corporea  $> 37.7^\circ\text{C}$ ). Prevenire attivamente la febbre per almeno 72h può migliorare l'esito dei pazienti dopo CA. L'evidenza esistente non consente di esprimere raccomandazioni a favore o contro il controllo della temperatura in ipotermia a 32-36°C in alcuna sottopopolazione di pazienti. Il mantenimento di normotermia/prevenzione della febbre potrebbe richiedere un consumo minore di risorse e risultare in meno effetti collaterali rispetto all'ipotermia (i.e. aritmie)<sup>[28, 29]</sup>.

## 4 TECNICHE PER IL CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

### STATEMENT

**4.1 Varie strategie sono efficaci per la prevenzione della febbre e per il controllo della temperatura nei pazienti adulti incoscienti dopo arresto cardiaco. La scelta di quale tecnica utilizzare per gestire la temperatura dopo arresto cardiaco dovrebbe basarsi sulle abitudini locali e preferibilmente sulla disponibilità di un dispositivo con feedback.**

Non esistono studi che abbiano preso in esame il metodo migliore per prevenire la febbre dopo CA. Tuttavia, la prevenzione della febbre nei pazienti che permanevano incoscienti dopo ripristino della normotermia, è stata protocollata in due studi randomizzati per le prime 72 ore dopo l'arresto cardiaco<sup>[3,17]</sup>. È importante segnalare che il TC tra i due studi era differente ( $T < 37.5$  e  $< 37.8^\circ\text{C}$ ). I metodi con cui prevenire la febbre erano a discrezione dei centri partecipanti e comprendevano anche il ricorso a un device per il controllo della temperatura dotato di feedback.

In particolare, il TTM2 ha indagato il controllo della temperatura a 33°C rispetto alla prevenzione della febbre, definita come temperatura vescicale  $\geq 37.8^\circ\text{C}$ , nelle prime 40 ore dopo arresto cardiaco<sup>[17]</sup>. I metodi utilizzati nel gruppo di prevenzione della febbre erano sia conservativi (esposizione, riduzione della temperatura ambientale) che farmacologici (antipiretici). Si è fatto ricorso ad un device per il controllo della temperatura nel 46% dei pazienti a causa del fallimento dei precedenti metodi. Nel 69% si trattava di un device di superficie mentre nel 31% di un dispositivo endovascolare (Vedi Tabella 3, Allegato 4).

Il panel ritiene quindi che, seppur non essendo nota la strategia ottimale per prevenire la febbre, i clinici dovrebbero essere consapevoli che la febbre può non rispondere ad una strategia conservativa o farmacologica in quasi la metà dei pazienti, imponendo quindi il ricorso ad un dispositivo per il controllo automatizzato della temperatura.

### 5 TECNICHE PER RAGGIUNGERE E MANTENERE LA TEMPERATURA TARGET

#### STATEMENT

- 5.1 È indicato un monitoraggio continuo della temperatura al core.
- 5.2 Esistono varie tecniche (farmacologiche, di superficie, intravascolari).
- 5.3 È preferibile usare un sistema con feedback per il controllo continuo e la gestione della temperatura in quanto maggiormente attendibile ed in grado di ridurre il carico di lavoro infermieristico.

Il controllo della temperatura si può ottenere con metodi diversi, comprese procedure semplici quali infusione di liquidi freddi e impacchi ghiacciati, coperte raffreddanti o piastre con gel adesivo dotate di sistemi di feedback, o presidi endovascolari automatizzati.

Nel setting pre-ospedaliero, sei studi hanno analizzato l'infusione rapida di liquidi freddi per via endovenosa in pazienti rianimati dopo CA <sup>[30-34]</sup>.

Lo studio di *Kim et al*<sup>[30]</sup> ha dimostrato come l'infusione endovenosa di grandi quantità di cristalloidi freddi endovena, finalizzata a ridurre la temperatura subito dopo il ripristino della circolazione spontanea, sia potenzialmente dannosa, poiché associata a un aumento di eventi avversi quali edema polmonare e maggiore incidenza di nuovi arresti. Inoltre, da una metanalisi e revisione sistematica non è emersa alcuna evidenza che il raffreddamento pre-ospedaliero migliori l'outcome <sup>[29]</sup>.

Sette studi hanno preso in esame diversi metodi per ottenere e mantenere la temperatura target in ospedale. La maggior parte erano studi con un campione numericamente esiguo e di fattibilità, solo uno studio ha incluso più di 100 pazienti (*Tabella 4, Allegato 4*). Tre di questi studi, aventi come target una temperatura di 33 o 34°C, hanno messo a confronto il raffreddamento endovascolare con il raffreddamento di superficie <sup>[35-37]</sup>. La metanalisi di *Granfeldt et al.* ha incluso anche questi tre trial e non è stata dimostrata differenza tra il raffreddamento endovascolare e di superficie <sup>[29]</sup>. Il raffreddamento endovascolare, infatti, non ha determinato un miglioramento della sopravvivenza alla dimissione o a 28 giorni statisticamente significativo (risk ratio - RR: 1.14 [95%CI: 0.93, 1.38]), nonché della sopravvivenza con buon recupero neurologico (risk ratio- RR: 1.22 [95%CI: 0.95, 1.56]) (Vedi *Figura 5, Allegato 4*).

Uno studio randomizzato multicentrico di grandi dimensioni (n=400) ha valutato tra gli endpoint secondari il carico di lavoro assistenziale infermieristico dimostrando come questo si riduceva significativamente nei pazienti trattati con sistemi automatizzati di controllo della temperatura (feedback devices) <sup>[35]</sup>. (Vedi *Tabella 5, Allegato 4*)



## 6 CONSIDERAZIONI SULLA TEMPISTICA

### STATEMENT

#### 6.1 È indicato iniziare il controllo della temperatura il prima possibile dopo il ROSC.

Una limitazione importante dei trial sul TC è rappresentata dal tempo prolungato necessario per il raggiungimento della temperatura target. Infatti, la temperatura riportata nei trial non differiva tra i gruppi di studio per molte ore dopo il ROSC. È possibile quindi che la temperatura target sia stata raggiunta quando ormai la finestra terapeutica per questo intervento era stata superata. A supporto di questa ipotesi, ci sono numerosi gli studi sperimentali che suggeriscono come un raffreddamento più rapido possa portare a maggiori benefici dopo arresto cardiaco<sup>[38]</sup>.

Fin dall'HACA trial<sup>[26]</sup> il tempo impiegato per iniziare il raffreddamento dopo ROSC è stato di due ore ed il tempo mediano per il raggiungimento della temperatura target di 8 ore. Anche nei due recenti trial TTM<sup>[3,17]</sup> e nell' Hyperion<sup>[16]</sup>, il tempo mediano per il raggiungimento della temperatura target (33°C) è stato di circa 8 ore, come estrapolabile dalle curve termiche dei lavori citati.

Undici studi hanno valutato il tempo di inizio del TC<sup>[29]</sup>. Dieci studi hanno studiato l'effetto del raffreddamento iniziato nel pre-ospedaliero rispetto a quello iniziato dopo l'arrivo in ospedale. Sei studi hanno valutato il raffreddamento rapido con infusione endovenosa di liquidi freddi dopo arresto cardiaco. Due studi hanno valutato il raffreddamento durante rianimazione cardiopolmonare con infusione endovenosa di liquidi freddi. Due studi, infine, hanno valutato il raffreddamento intra-nasale durante rianimazione cardiopolmonare. In generale, gli studi con il raffreddamento pre-ospedaliero tramite infusione endovenosa di liquidi freddi hanno riportato una differenza di temperatura tra i gruppi di studio (raffreddamento vs. no raffreddamento) di circa 0.7-0.8°C all'arrivo in ospedale<sup>[32] [34][39]</sup>. Il trial randomizzato condotto da *Kim et al.*<sup>[30]</sup> ha incluso oltre 1300 pazienti randomizzati a raffreddamento pre-ospedaliero vs. nessun raffreddamento, con infusione endovenosa rapida di liquidi freddi (2L), evidenziando un raggiungimento significativamente più rapido della temperatura target (4 vs. 5 ore), ma anche gli effetti avversi di questa tecnica: maggiore incidenza di ri-arresti ed edema polmonare. Per questo motivo il Panel non ritiene indicato il raffreddamento pre-ospedaliero con infusione di liquidi freddi. Il raffreddamento intra-nasale si è dimostrato fattibile ed in grado di permettere il raggiungimento rapido della temperatura target (34°C) rispetto ad altri metodi (Prince trial: 102 min vs 282 min ( $p<0.03$ ) – Princess trial: 105 min vs. 182 min ( $p<0.001$ ))<sup>[40,41]</sup>. Una sub-analisi del Princess trial<sup>[40]</sup> ha mostrato un trend numerico suggestivo per un effetto favorevole del raffreddamento intra-nasale rapido nella popolazione con ritmo di presentazione defibrillabile (nessuna significatività statistica).

Una meta-analisi<sup>[29]</sup> dei risultati di questi studi non ha dimostrato nessuna differenza, in termini di sopravvivenza alla dimissione ospedaliera (RR 1.01, 95% CI 0.92–1.11) o di outcome neurologico favorevole (RR 1, 95% CI 0.9–1.11), tra un raffreddamento rapido iniziato nel pre-ospedaliero rispetto ad uno più tardivo iniziato in ospedale. Nessuna differenza degli stessi outcome è stata evidenziata anche in rapporto al ritmo di presentazione dell'arresto cardiaco (defibrillabile o non-defibrillabile).

### 7 CONSIDERAZIONI SULLA DURATA DEL CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

#### STATEMENT

**7.1 È indicato evitare attivamente la febbre ( $TC \geq 37.7^{\circ}C$ ) per almeno 36 ore e, nei pazienti che rimangono incoscienti, successivamente per un totale di 72 ore.**

Sulla base dei primi trial sul controllo della temperatura in ipotermia e dei successivi TTM trials, che hanno studiato una popolazione numericamente più cospicua, è indicato un controllo della temperatura per 36 ore e, nei pazienti che rimangono incoscienti, da estendere per complessive 72 ore evitando la febbre<sup>[3,17,26]</sup>

Sette RCT hanno valutato l'applicazione di diverse durate controllo della temperatura in pazienti dopo OHCA. Lo studio di *Kamarainen et al* non riportava informazioni chiare circa la durata del trattamento attivo<sup>[31]</sup>. Lo studio di *Bernard et al*<sup>[32]</sup> valutava l'utilizzo di un raffreddamento di 24h iniziato prima o dopo il ricovero in ospedale in pazienti con ritmo non defibrillabile. Nessuna differenza veniva registrata sull'incidenza di outcome favorevole alla dimissione dall'ospedale. Cinque RCT hanno confrontato un trattamento con raffreddamento a  $33^{\circ}C$  per 24h con uno di 48h. Non è stato registrato alcun effetto della durata del raffreddamento su mortalità, outcome neurologico favorevole, danno miocardico, aggregazione piastrinica e vie della lectina tra i due gruppi di trattamento (*Vedi Tabella 6, Allegato 4*)

### 8 TIMING DI INIZIO E TECNICHE DI RISCALDAMENTO NEL CASO DI UN CONTROLLO DELLA TEMPERATURA INFERIORE A $36^{\circ}C$

#### STATEMENT

**8.1 Nello svezzamento da un controllo della temperatura in ipotermia, è indicata una velocità di riscaldamento lenta di  $0.25-0.5^{\circ}C/ora$ .**

**8.2 Il riscaldamento progressivo può essere gestito con un dispositivo a feedback.**

Non vi è disponibilità di studi che abbiano valutato nello specifico la fase di riscaldamento<sup>[16,19,29]</sup>. Nei tre RCT disponibili, la velocità di riscaldamento nel braccio trattato a  $33^{\circ}C$  era di  $0.33^{\circ}C/h$ <sup>[17]</sup> o  $0.25-0.5^{\circ}C/h$ <sup>[3,16]</sup>. In tutti il riscaldamento graduale era assicurato da un dispositivo a feedback controllato. (*Vedi Tabella 7, Allegato 4*)



## 9 AGENTI SEDATIVI DURANTE IL CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

### STATEMENT

**9.1 È ragionevole preferire agenti a breve durata d'azione per sedare i pazienti rianimati dopo arresto cardiaco.**

Degli studi valutati nello screening <sup>[42-47]</sup>, quello di *Bjelland et al* <sup>[47]</sup> è l'unico RCT open-label disponibile che abbia valutato due diversi regimi di sedazione in pazienti comatosi dopo CA. Il gruppo intervento, gestito con infusione di propofol e remifentanil, è stato confrontato con il gruppo controllo, trattato con infusione di midazolam e fentanyl; in entrambi i gruppi i farmaci sono stati titolati su Motor Activity Assessment Scale (MAAS). Il gruppo propofol-remifentanil, rispetto al gruppo midazolam-fentanyl, ha presentato minore latenza tra sospensione farmacologica ed estubazione ( $p < 0.01$ ), a scapito di un maggiore ricorso alla noradrenalina ( $p = 0.03$ ), senza differenza significativa sulle complicanze infettive tra i due gruppi di studio.

Vi è quindi poca certezza che un regime di sedazione condotto con propofol e remifentanil si associ ad un tempo all'estubazione minore rispetto ad un regime basato su midazolam e fentanyl. Nella gestione di pazienti dopo CA, gli agenti a breve durata d'azione potrebbero fornire come benefici potenziali minore tempo all'estubazione, minore necessità di sedazione profonda, maggiore gestione della sospensione, più precoce elaborazione prognostica; tutto questo al costo di una maggiore necessità di agenti vasopressori.

## 10 BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

### STATEMENT

**10.1 Si può evitare l'utilizzo routinario dei bloccanti neuromuscolari durante controllo della temperatura.**

L'utilizzo di routine dei NMBA non è raccomandato; sono spesso utilizzati nei pazienti dopo CA; il loro utilizzo prolungato può causare polineuropatia critica; gli NMBA possono controllare il brivido, tuttavia mascherando epilessia e/o mioclono. Alcuni dati associativi suggerivano da un lato che l'infusione continua di NMBA si associasse ad un'aumentata sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale e che abbia effetti benefici sulla sopravvivenza in terapia intensiva, dall'altro che una concomitante riduzione dei livelli di lattato potesse essere associata a una migliorata perfusione tissutale e a una ridotta richiesta metabolica.

La strategia di ricerca ha individuato 33 articoli: 2 non pertinenti, 3 case report, 6 retrospettivi, 14 non randomizzati, 4 reviews, 1 metaanalisi di sia RCT che non-RCT. Nella valutazione sono stati inclusi 3 studi <sup>[48-50]</sup> su pazienti adulti rianimati dopo OHCA (*Tabella 8, Allegato 4*).

I NMBA non riducono mortalità, degenza sia in terapia intensiva che in ospedale, outcome neurologico sfavorevole nei pazienti dopo CA trattati con TC, né riducono l'incidenza di effetti avversi. Sia un regime infusionale continuo che intermittente risultano efficaci nel controllare il brivido, tuttavia con maggiore efficacia dell'infusione continua. Essendo efficaci nel controllare il brivido, potrebbero essere utili nel trattamento del brivido intrattabile; il loro utilizzo non influenza né modifica la cinetica del lattato durante le prime 24h di TC.

**11 METODI USATI PER CONTROLLARE IL BRIVIDO DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA**

**STATEMENT**

- 11.1 È indicato il trattamento attivo del brivido.
- 11.2 Gli agenti di prima linea che possono essere usati per controllare il brivido includono, ma non sono limitati a, sedativi, oppiacei, alpha 2 agonisti, FANS, paracetamolo e magnesio. I bloccanti neuromuscolari dovrebbero essere limitati al trattamento del brivido refrattario.

Il brivido è una risposta fisiologica al freddo e la diagnosi differenziale principale si pone con il mioclono e le crisi tonico-cloniche. Lo scopo dei brividi è quello di aumentare la temperatura interna del corpo attraverso la contrazione involontaria e scoordinata dei muscoli scheletrici. I potenziali effetti avversi o complicanze del brivido comprendono il disagio del paziente, l'aumento del consumo di ossigeno e della domanda metabolica, l'aumento delle catecolamine plasmatiche, i cambiamenti cardiovascolari e dell'ECG e i disturbi elettrolitici con effetti collaterali metabolici che si verificano principalmente durante la fase di induzione dell'ipotermia. La risposta al brivido solitamente raggiunge il picco intorno ai 35°C e diminuisce significativamente quando la temperatura interna scende al di sotto dei 34°C. <sup>[51]</sup>

| <i>Brividi</i>   | <i>Mioclono</i>   | <i>Convulsioni tonico-cloniche</i>  |
|--|---|---|
| Contrazioni involontarie e scoordinate dei muscoli scheletrici | Contrazioni improvvise<br>Brevi simili a scosse<br>Variabili in intensità e frequenza<br>Localizzate a una parte del corpo o estese su tutto il corpo | Fase tonica: contrazione muscolare improvvisa, 10-20 s<br>Fase clonica: contrazioni muscolari ritmiche, 1-2 min o meno<br>A volte associate a perdita di controllo degli sfinteri |

Farmaci usati per controllare il brivido <sup>[52]</sup>:

- Clonidina: agonista dei recettori- $\alpha_2$  può prevenire il brivido se somministrato prima dell'intervento chirurgico. La clonidina prolunga il tempo di intubazione e la sedazione postoperatoria. Può indurre ipotensione e bradicardia
- Meperidina: agisce sul sistema nervoso centrale (agonista dei recettori  $\mu$ ). Il suo effetto dura più a lungo rispetto agli oppioidi ad azione rapida. Lieve effetto ipotensivo. La meperidina può rendere difficile la valutazione neurologica
- Tramadolo: debole agonista dei recettori  $\mu$ ; inibizione parziale dell'assorbimento di NE e serotonina (5-idrossitriptamina-5-HT). Effetto ipotensivo relativamente lieve. Può rendere difficile la valutazione neurologica e causare convulsioni
- Nefopam: analgesico ad azione centrale (inibisce, tra gli altri, la ricaptazione della dopamina, della NE e della 5-HT). Può indurre convulsioni e reazioni anafilattiche
- Ketamina: antagonista non competitivo del recettore NMDA; simpaticomimetico centrale diretto mediante inibizione della captazione NE postgangliare
- Altre opzioni includono propofol, benzodiazepine, oppiacei ad azione rapida, e sedativi come la dexmedetomidina.

Strategia di ricerca: 43 studi identificati, 9 studi inclusi; 4 su volontari sani, 4 su pazienti adulti con ROSC dopo CA, 1 su adulti con diagnosi di ictus ischemico acuto. (Vedi Tabelle 9, 10, 11, - Allegato 4).

La meperidina in combinazione con il riscaldamento della superficie cutanea riduce la soglia del brivido, producendo una sedazione molto lieve e nessuna tossicità respiratoria. Il diazepam ad alte dosi (20 mg) diminuisce il consumo di ossigeno durante l'induzione dell'ipotermia, suggerendo una riduzione della soglia dei brividi. La somministrazione di Nefopam riduce l'aumento del brivido. La somministrazione in bolo di glicopirrolato è associata ad una sensazione termica meno intensa e ad un minore disagio durante il raffreddamento <sup>[46,53-55]</sup>

Per quanto concerne il blocco neuromuscolare, l'infusione continua di rocuronio durante tutto il decorso terapeutico



porta ad una significativa riduzione degli episodi di brivido rispetto ad una somministrazione in bolo orientata alla domanda.

I metodi migliori per controllare il brivido durante il controllo della temperatura sono quindi:

- 1) Gli agenti di prima linea, utilizzabili per ridurre la soglia del brivido, rappresentati da sedativi, oppiacei, agonisti dei recettori  $\alpha_2$ , antidolorifici ed elettroliti.
- 2) I bloccanti neuromuscolari, efficaci al 100% nel controllo del brivido, da utilizzarsi in caso di brivido refrattario. Il rocuronio è l'agente più studiato in questo contesto.

## 12 SITO DI MISURAZIONE PER IL MONITORAGGIO DELLA TEMPERATURA CORPOREA

### STATEMENT

- 12.1 È indicato monitorare la temperatura a livello intravascolare o esofageo, riflettendo questi più accuratamente di altri la temperatura del core.**
- 12.2 Come alternativa accettabile potrebbe essere utilizzata la temperatura vescicale, in quanto la sonda utilizzata in questa sede risulta meno prona alla dislocazione accidentale rispetto ad una sonda esofagea, meno invasiva delle sonde intravascolari, non richiede materiale aggiuntivo e non aumenta il carico di lavoro del personale.**

Gli studi inclusi nella ricerca della letteratura offrono scarse indicazioni su quale sia il sito più appropriato ove monitorare la temperatura, abbiamo quindi esteso l'analisi ad altre popolazioni di pazienti critici oltre alla sola popolazione post-arresto cardiaco.

#### *Popolazione post-arresto cardiaco*

Nei pazienti rianimati due studi prospettici monocentrici dal campione molto limitato offrono evidenza discordante e insufficiente a supporto dell'uso del monitoraggio intermittente della temperatura timpanica<sup>[56,57]</sup>. Un altro lavoro prospettico di modeste dimensioni ha studiato una sonda cutanea applicata sulla fronte che si avvale della termometria a flusso di calore zero, senza raggiungere gli endpoint prefissati (limiti di accordo)<sup>[58]</sup>. Ulteriori validazioni della metodica sono necessarie.

Sulla base di un singolo studio prospettico numericamente esiguo, la temperatura vescicale ha dimostrato una stretta correlazione con quella esofagea e del catetere in arteria polmonare<sup>[56,57]</sup>. Nel confronto con l'arteria polmonare, l'accuratezza era minore durante la fase di induzione che in quella di mantenimento o riscaldamento<sup>[57]</sup>.

#### *Altre popolazioni di malati critici*

Sulla base dell'evidenza derivante da altri setting, la misurazione della temperatura dell'arteria temporale tramite scanner offre performance molto variabili con una sottostima dei valori nei pazienti febbrili<sup>[59-60]</sup> e nei pazienti in trattamento con noradrenalina<sup>[61]</sup>.

Sulla base dell'evidenza derivante da setting diversi da quello del post-arresto cardiaco e comprendente pazienti critici, si evince, da due trial e una metanalisi, che la misurazione della temperatura corporea dell'arteria temporale tramite scanner offre performance variabili nei pazienti febbrili, con una sottostima dei valori rilevati<sup>[59-60, 76]</sup> e nei pazienti in trattamento con noradrenalina<sup>[61]</sup>.

Altri metodi non invasivi, come termometri timpanici, possono essere influenzati dall'ipoperfusione o dalla temperatura ambientale<sup>[62]</sup>. Non sono pertanto considerati sufficientemente accurati e in grado di sostituire metodi di riferimento quali la rilevazione della temperatura in sede vescicale, rettale o attraverso altri metodi più invasivi.

La misurazione della temperatura centrale (core) tramite catetere vescicale o sonda esofagea è maggiormente

affidabile rispetto alla misurazione con sonda rettale, principalmente a causa del rischio di dislocazione, di condizioni che interferiscono con il flusso viscerale o della presenza di feci<sup>[62-63]</sup>; inoltre, l'utilizzo di una sonda rettale può causare lesioni alla mucosa rettale, e persino la perforazione del retto<sup>[64]</sup>.

Sulla base di un singolo lavoro osservazionale prospettico, le differenze tra la temperatura ematica e quella rilevata a livello vescicale sono minime ( $0.02 \pm 0.21^\circ\text{C}$ ), mentre altri metodi differiscono in modo significativo:  $-0.60 (\pm 0.53^\circ\text{C})$  per la temperatura ascellare e  $-1.03 (\pm 1.23^\circ\text{C})$  per quella timpanica<sup>[62]</sup>.

(Tabella 13, Allegato 4)

### 13 OBIETTIVI RESPIRATORI RAGIONEVOLI DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

#### STATEMENT

**13.1 È indicato evitare ipo e iperossia mantenendo la normossia.**

**13.2 È indicato mantenere la normocapnia, avendo cura di evitare l'ipocapnia nei pz dopo arresto cardiaco**

#### Ossigeno

Sette studi randomizzati hanno analizzato il target ottimale di ossigeno per durate variabili immediatamente e fino a 5 giorni dopo il ROSC<sup>[65-72]</sup>

Un ampio studio randomizzato comprendeva un'analisi di sottogruppi di pazienti a rischio di danno cerebrale ipossico-ischemico. La mortalità era inferiore nel gruppo che mirava a un target di ossigeno più basso (ovvero saturazione di ossigeno nel sangue arterioso del 90-97% rispetto al 90-100%)<sup>[65]</sup>. Tuttavia, quando si adeguavano le differenze di base, il beneficio veniva perso<sup>[73]</sup>.

Un ampio studio randomizzato che confrontava un target di ossigeno liberale (da 98 a 105 mmHg) o conservativo (da 68 a 75 mmHg) fino a 5 giorni dopo il ROSC ha prodotto un'incidenza simile di morte o disabilità grave o coma<sup>[71]</sup>. Anche i biomarcatori del danno neurologico erano comparabili.

Una revisione sistematica e una metanalisi hanno rilevato risultati incoerenti in dieci studi osservazionali che hanno indagato l'iperossia<sup>[74]</sup>. L'iperossiemia è stata associata a risultati peggiori in quattro studi. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra iperossiemia ed esiti nei restanti sei studi. L'ipossiemia è stata associata a risultati peggiori in uno studio.

#### Anidride Carbonica

Una revisione sistematica ha riunito due studi pilota randomizzati ( $n = 203$ ) che hanno confrontato l'ipercapnia moderata con la normocapnia o l'ipocapnia lieve dopo il ricovero in terapia intensiva. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra ipercapnia e sopravvivenza alla dimissione ospedaliera o esito neurologico favorevole<sup>[66, 74-75]</sup>.

Gli studi osservazionali forniscono risultati incoerenti. Selezionando studi con rischio di bias inferiore al critico, l'ipercapnia è stata associata in un uguale numero di studi con risultati migliori<sup>[76-77]</sup>, peggiori<sup>[78-79]</sup>, o senza associazione con l'outcome<sup>[80-81]</sup>

Considerando l'ipocapnia, i risultati erano contrastanti anche se nessuno degli studi ha trovato un'associazione con un miglioramento dei risultati.

(Figura 5, Tabella 12, Allegato 4)

**14 OBIETTIVI EMODINAMICI RAGIONEVOLI DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA****STATEMENT**

- 14.1 Tutti i pazienti sottoposti a controllo della temperatura dovrebbero avere un monitoraggio invasivo e continuo della pressione arteriosa.**
- 14.2 Tutti i pazienti sottoposti a controllo della temperatura dovrebbero essere monitorati con dispositivi minimamente invasivi, se disponibili.**
- 14.3 I pazienti con shock cardiogeno refrattario ai trattamenti standard potrebbero beneficiare di un monitoraggio della gittata cardiaca con tecniche invasive (avanzate).**
- 14.4 È indicato evitare valori di pressione arteriosa media a valori < 65 mmHg al fine di garantire ottimale perfusione d'organo, clearance del lattato e adeguata diuresi (>0.5 mL/Kg/h).**
- 14.5 Valori di PAM maggiori potrebbero essere indicati in pazienti selezionati**

***Pressione arteriosa media***

Una serie di studi raccomandano un target di PAM di almeno 65 mmHg, per mantenere un'adeguata produzione di urina (>0,5 mL/Kg/h) e normalizzare o ridurre i livelli di lattato; l'ipotensione, che è associata ad un aumento della mortalità, dovrebbe essere in ogni caso evitata<sup>[20, 82]</sup>. Livelli di PAM più elevati (>72 mmHg) hanno mostrato una tendenza a preservare la funzione renale<sup>[83]</sup> o (85-100 mmHg) hanno consentito una migliore ossigenazione cerebrale, senza tuttavia migliorare l'entità del danno cerebrale anossico o l'esito neurologico<sup>[84]</sup>. Non sono state riscontrate interazioni significative tra PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PAM o target di temperatura e i risultati NSE a 48 ore dall'arresto cardiaco o esiti neurologici favorevoli a 6 mesi<sup>[66, 85]</sup>. Uno studio pubblicato nel 2022 ha confrontato una PAM di 77 mmHg e 63 mmHg in pazienti dopo OHCA senza riportare differenze significative nella percentuale di disabilità gravi o decessi<sup>[86]</sup>. Inoltre, un aumento a breve termine della PAM con noradrenalina non ha dimostrato di aumentare la saturazione tissutale cerebrale, associandosi tuttavia ad un aumento dell'ossigenazione tissutale dei distretti periferici<sup>[87]</sup>. Va tuttavia segnalato che il raggiungimento di valori PAM più elevati (tra 80/85 e 100 mmHg) con l'uso aggiuntivo di inotropi e vasopressori risulta associarsi a un danno miocardico minore<sup>[84]</sup>. I pazienti sottoposti a TC dovrebbero avere un monitoraggio invasivo continuo della pressione arteriosa e mantenere una PAM >65 mmHg per garantire una perfusione renale ottimale e un'adeguata produzione di urina (>0,5 mL/Kg/h). Valori PAM più elevati possono essere indicati in pazienti selezionati, ma il personale curante è tenuto a valutare i pro e i contro del trattamento con vasopressori e valutare l'indicazione, se disponibili, di misurazioni emodinamiche con dispositivi minimamente invasivi. I pazienti con shock cardiogeno refrattari al trattamento standard richiedono il monitoraggio della gittata cardiaca con tecniche invasive; questi dispositivi, seppur al costo di maggiore invasività, costi e carico di lavoro del personale, consentono trattamenti più mirati.

***Monitoraggio e gestione emodinamica***

Tutti i pazienti devono essere monitorati con una linea arteriosa per la misurazione continua della pressione arteriosa ed è ragionevole monitorare la gittata cardiaca nei pazienti emodinamicamente instabili. Eseguire un'ecocardiografia precoce (il più presto possibile) in tutti i pazienti per rilevare eventuali patologie cardiache sottostanti e quantificare il grado di disfunzione miocardica. Evitare l'ipotensione arteriosa (<65 mmHg); è ragionevole ambire a valori pressori tali da ottenere una produzione di urina adeguata (>0,5 mL/Kg/h) e un lattato normale o in diminuzione.

Uno studio derivante dal TTM ha valutato su 171 pazienti l'impatto della temperatura sul sistema cardiovascolare<sup>[88]</sup>. Una TC a 33°C rispetto a 36°C per 24 ore con un obiettivo di trattamento di MAP >65 mmHg è associato a un aumento significativo della resistenza vascolare sistemica e polmonare e dei livelli di lattato, con riduzione della gittata cardiaca, principalmente a causa della minore frequenza cardiaca, con contrattilità miocardica e frazione di eiezione ventricolare sinistra (left ventricular ejection fraction – LVEF) non influenzate. I cambiamenti emodinamici osservati tra i gruppi sono scomparsi al ripristino della normotermia.

In uno studio monocentrico<sup>[89]</sup>, in doppio cieco<sup>[89]</sup>, 50 pazienti consecutivi dopo OHCA sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a un target di PAM di 65 mm Hg o 72 mm Hg. In conclusione, l'obiettivo di una PAM di 65 mm Hg rispetto a 72 mm Hg non ha influenzato in modo significativo i biomarcatori studiati della disfunzione endoteliale e d'organo, con una tendenza verso la preservazione della funzione renale nel gruppo 72 mm Hg. A conferma, *Grand et al.*<sup>[90]</sup>, in un'analisi post-hoc del TTM1 dei pazienti sopravvissuti per almeno 48 ore hanno evidenziato che bassi valori di PAM durante TC non erano associati ad un aumento dei livelli di NSE o ad una compromissione della funzione cognitiva.

### 15 MONITORAGGIO NEUROLOGICO DURANTE CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

#### STATEMENT

**15.1 Nei pazienti comatosi dopo arresto cardiaco si dovrebbe attuare un monitoraggio neurologico, incluso EEG, per individuare e gestire complicanze come le crisi epilettiche e per predire l'outcome neurologico.**

#### *Indicazione al monitoraggio neurologico*

I pazienti che subiscono un CA corrono un alto rischio di subire danni neurologici perché l'afflusso di sangue al cervello viene interrotto.

Diversi studi hanno indagato l'uso del monitoraggio neurologico durante l'ipotermia terapeutica dopo arresto cardiaco. Seder et al.<sup>[91]</sup> hanno rilevato da un lato che il monitoraggio continuo dell'EEG durante TC ipotermico era utile per rilevare le convulsioni e prevedere gli esiti neurologici, dall'altro che diagnosi precoce e trattamento delle crisi epilettiche erano associati a migliori risultati neurologici.

Zanatta et al.<sup>[92]</sup> hanno riportato che un monitoraggio neurologico multimodale durante la TH era utile sia per prevedere gli esiti neurologici che rilevare le complicanze. Questo studio mirava a valutare il valore predittivo del monitoraggio neurofisiologico multimodale per gli esiti nei sopravvissuti in coma trattati con TH dopo CA. Venne applicata una combinazione di EEG, PESS e Doppler transcranico (TCD) per monitorare la funzione cerebrale. La combinazione di EEG, PESS e TCD era più accurata di ciascuna modalità da sola nel prevedere risultati sfavorevoli (definiti come un punteggio della Glasgow Outcome Scale di 1-3 a 6 mesi). La combinazione di reperti anormali di EEG, PESS e TCD arrivava ad una sensibilità del 92,3% e una specificità del 100% nel predire l'esito sfavorevole, rendendo il monitoraggio neurofisiologico multimodale uno strumento utile e preciso per prevedere gli esiti nei sopravvissuti dopo CA.

Se Elmer et al. hanno dimostrato la sensibilità del monitoraggio L'EEG continuo nella rilevazione dell'attività ictale dopo l'arresto cardiaco (2020),<sup>[93]</sup>, Backman S et al. hanno potuto dimostrare come anche le misurazioni ridotte possano essere accurate in questo tipo di pazienti, con sensibilità tra il 91% e il 95% e specificità tra il 94% e il 99% per identificare pattern di fondo altamente maligni<sup>[94]</sup>, evidenziando l'importanza del monitoraggio EEG per migliorare le decisioni cliniche, come sottolineato anche dalle più recenti raccomandazioni ERC-ESICM.<sup>[95]</sup>

Stecker et al.<sup>[96]</sup> hanno studiato gli effetti dell'arresto circolatorio ipotermico profondo (DHCA) sugli esiti neurologici e neuropsicologici in pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico. Il DHCA è un tipo di TH che comporta il raffreddamento del paziente a una temperatura molto bassa per interrompere temporaneamente il funzionamento del cuore e del cervello. Lo studio ha evidenziato l'utilità del monitoraggio EEG continuo durante il DHCA per rilevare le convulsioni e prevedere gli esiti neurologici; i pazienti che presentavano pattern EEG anormali durante il DHCA avevano esiti neurologici peggiori e maggiori deficit neuropsicologici rispetto a quelli con pattern EEG normali. Rossetti et al.<sup>[97]</sup>



hanno condotto uno studio prospettico per valutare la prognosi dopo CA e TH. Hanno incluso 390 pazienti monitorandoli con EEG e PESS. Gli autori hanno rilevato che tale monitoraggio era altamente predittivo degli esiti neurologici e poteva aiutare a distinguere tra pazienti con esiti neurologici buoni e scarsi.

Lee et al.<sup>[98]</sup> hanno studiato il trattamento ottimale per le convulsioni in pazienti sottoposti a TH dopo CA, valutando 105 pazienti che hanno sviluppato convulsioni durante TH e trattati con farmaci antiepilettici per via endovenosa o con sedazione profonda. Lo studio ha rilevato che il trattamento precoce delle crisi con farmaci antiepilettici per via endovenosa era associato a risultati neurologici migliori rispetto alla sedazione profonda. M. Rundgren et al.<sup>[99]</sup> hanno studiato l'uso del monitoraggio EEG continuo con ampiezza integrata (aEEG) durante TC dopo CA, riportando che il monitoraggio aEEG era utile per rilevare le convulsioni e prevedere gli esiti neurologici; i pazienti con pattern aEEG normali infatti hanno avuto esiti neurologici migliori rispetto a quelli con pattern aEEG anomali, e i pazienti che hanno sviluppato convulsioni hanno avuto esiti neurologici peggiori rispetto a quelli che non li hanno sviluppati. Nel complesso, questi studi forniscono una forte evidenza a favore dell'uso del monitoraggio neurologico durante la TH dopo CA. Il valore predittivo dei pattern EEG altamente maligni è stato ulteriormente confermato da studi, evidenziando l'importanza di un approccio multimodale nella prognostica post-arresto cardiaco<sup>[100]</sup>.

Il monitoraggio neurologico può adiuvarne nella diagnosi precoce delle complicanze (i.e. convulsioni) e nella elaborazione prognostica (i.e. esiti neurologici). In particolare, i pattern EEG altamente maligni sono stati associati a esiti neurologici sfavorevoli, con una specificità superiore al 90%, come riportato nelle raccomandazioni ERC-ESICM<sup>[95]</sup>.

### **Obiettivi del monitoraggio neurologico durante TC dopo un CA**

La scelta degli obiettivi del monitoraggio neurologico durante TC dopo CA è stata argomento di dibattito e indagine negli ultimi anni.

Esistono diverse variabili neurologiche che possono essere monitorate per aiutare a guidare la gestione e prevedere i risultati. Di seguito si descrivono brevemente i più comuni obiettivi neurologici perseguiti ed applicati in clinica.

Come già descritto, il monitoraggio EEG durante il TC può aiutare a rilevare le convulsioni e prevedere gli esiti neurologici. Nello studio di Rundgren et al, infatti, i pazienti con pattern EEG normali durante il TC riportavano esiti neurologici migliori rispetto a quelli con pattern EEG anomali; inoltre, i pazienti che hanno sviluppato convulsioni hanno avuto esiti neurologici peggiori rispetto a quelli che non le hanno sviluppate<sup>[99]</sup>.

I PESS sono una misura dell'attività elettrica generata nel cervello in risposta a uno stimolo sensoriale. La valutazione dei PESS durante il TC si è dimostrata utile nel predire gli esiti neurologici: Rossetti et al hanno rilevato che i pazienti con assenza delle onde corticali SSEP N20 durante TC avevano costantemente prognosi infausta.<sup>[97]</sup>

L'ossigenazione del tessuto cerebrale (PbtO<sub>2</sub>) è una misura della pressione parziale di ossigeno nel tessuto cerebrale. Il monitoraggio della PbtO<sub>2</sub> durante il TC ha dimostrato di essere un utile indicatore di recupero neurologico e outcome dopo CA. Uno studio ha rilevato che i pazienti con valori di PbtO<sub>2</sub> più elevati durante il TC avevano risultati neurologici migliori e un tasso di sopravvivenza più elevato con un buon recupero neurologico rispetto a quelli con valori di PbtO<sub>2</sub> più bassi<sup>[101]</sup>.

La perfusione cerebrale è una misura del flusso sanguigno al cervello e può essere monitorata utilizzando il Doppler transcranico (TCD) o altre tecniche. Il monitoraggio del TCD durante il TC si è dimostrato utile nel predire gli esiti neurologici e nel rilevare complicanze come vasospasmo cerebrale e iperemia. Uno studio ha rilevato che il monitoraggio del TCD durante il TC era associato a un tasso più elevato di esiti neurologici favorevoli e a un tasso inferiore di complicanze rispetto all'assenza di monitoraggio TCD<sup>[102]</sup>.

Altri potenziali obiettivi per il monitoraggio dopo CA includono la temperatura cerebrale, la pressione intracranica (ICP) e il tasso metabolico cerebrale dell'ossigeno (CMRO<sub>2</sub>). Tuttavia, questi sono usati meno comunemente nella pratica clinica. È importante notare che l'uso di indicatori neurologici specifici può variare a seconda del contesto clinico e della popolazione di pazienti. Inoltre, gli obiettivi ottimali e le strategie di monitoraggio per la neuroprotezione dopo l'arresto cardiaco sono ancora in fase di studio e perfezionamento.

### 16 Complicanze sistemiche durante controllo della temperatura dopo arresto cardiaco

#### STATEMENT

- 16.1** Nei pazienti dopo arresto cardiaco si dovrebbe applicare uno stretto monitoraggio clinico, strumentale e laboratoristico, includendo elettroliti, glicemia, profilo coagulativo, funzione renale, diuresi, ECG continuo, EEG e controllo infettivo, al fine di individuare e prevenire le complicanze sistemiche.
- Uno stretto monitoraggio emodinamico è indicato nei pazienti trattati con controllo della temperatura a 33°C, sulla scorta di aumentato rischio di sviluppare aritmie e edema polmonare.

Le complicanze sistemiche dopo arresto cardiocircolatorio extraospedaliero sono frequenti. Il processo di controllo della temperatura e il successivo ritorno alla normotermia nei pazienti in coma dopo arresto cardiaco può essere associato a complicazioni.

La letteratura sulle complicanze è dettagliata nella Tabella 14 (*Allegato 4*) e include riferimenti specifici agli eventi avversi riportati nel trial TTM1 (*Figura 6, Allegato 4*). Studi randomizzati controllati hanno evidenziato alcuni risultati significativi:

- un aumento dell'edema polmonare alla prima radiografia indotto dall'ipotermia con liquidi freddi prima dell'ingresso in ospedale;<sup>[30]</sup>
- un aumento del tasso di ipocaliemia nel gruppo a 33° del TTM-trial;<sup>[3]</sup>
- un aumento delle aritmie determinanti compromissione emodinamica nel TTM2 (24% vs 17%) senza tuttavia ripercuotersi sulla mortalità.<sup>[18]</sup>



## KNOWLEDGE GAP

Le evidenze contraddittorie riguardanti il controllo della temperatura (TC) post-arresto cardiaco, in particolare tra l'ipotermia moderata e la normotermia, evidenziano significative incertezze scientifiche e persistenti lacune nella conoscenza. Nonostante l'ipotermia terapeutica sia stata associata a una riduzione del danno neurologico secondario in modelli animali, o in contesti clinici molto ben definiti e uniformi come quelli dell'encefalopatia anossica perinatale, i risultati degli studi condotti nell'adulto nell'ultimo ventennio suggeriscono che il mantenimento della normotermia possa risultare altrettanto efficace nel migliorare gli esiti neurologici e la sopravvivenza globale. Questa ambiguità richiede un'analisi più approfondita delle variabili cliniche e dei protocolli di trattamento, poiché la scelta della strategia concomitanti al controllo della temperatura potrebbe influenzare significativamente gli esiti.

Le aree di ulteriore ricerca dovrebbero concentrarsi su studi randomizzati controllati che confrontino direttamente questi approcci, con particolare attenzione ai tempi di intervento e alle caratteristiche individuali dei pazienti. È cruciale valutare l'impatto delle comorbidità e del tempo intercorso tra l'arresto del circolo e il ROSC sulla risposta al trattamento. Inoltre, l'implementazione di protocolli standardizzati per il TC è necessaria per garantire che le pratiche cliniche siano basate su evidenze solide e adattate alle esigenze specifiche dei pazienti.

In questo contesto, è fondamentale che tecniche e strategie per la gestione e il monitoraggio della temperatura corporea siano oggetto di studi ulteriori. Solo attraverso una comprensione più chiara delle migliori pratiche per il controllo della temperatura sarà possibile ridurre la mortalità associata al danno ipossico-ischemico e migliorare gli esiti nei pazienti rianimati dopo arresto cardiaco. La continua evoluzione delle linee guida internazionali e la ricerca clinica contribuiranno a delineare un percorso terapeutico sempre più efficace e personalizzato per questa popolazione vulnerabile.

## BIBLIOGRAFIA

1. C. Nishiyama et al., "Three-year trends in out-of-hospital cardiac arrest across the world: Second report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)," *Resuscitation*, vol. 186, p. 109757, May 2023, doi: 10.1016/j.resuscitation.2023.109757.
2. S. Yan et al., "The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis," *Crit Care*, vol. 24, no. 1, p. 61, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13054-020-2773-2.
3. N. Nielsen et al., "Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 23, pp. 2197–2206, Dec. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1310519.
4. W. Bougouin et al., "Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris," *Intensive Care Med*, vol. 40, no. 6, pp. 846–854, Jun. 2014, doi: 10.1007/s00134-014-3252-5.
5. J.-T. Gräsner et al., "Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study," *Resuscitation*, vol. 148, pp. 218–226, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042.
6. K. G. Hirsch et al., "Critical Care Management of Patients After Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association and Neurocritical Care Society," *Circulation*, vol. 149, no. 2, Jan. 2024, doi: 10.1161/CIR.0000000000001163.
7. T. Fay, "Early Experiences with Local and Generalized Refrigeration of the Human Brain," *J Neurosurg*, vol. 16, no. 3, pp. 239–260, May 1959, doi: 10.3171/jns.1959.16.3.0239.
8. J. P. Nolan et al., "Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest," *Circulation*, vol. 108, no. 1, pp. 118–121, Jul. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000079019.02601.90.
9. S. A. Bernard et al., "Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia," *New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 8, pp. 557–563, Feb. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa003289.
10. R. Busto, W. D. Dietrich, M. Y.-T. Globus, I. Valdés, P. Scheinberg, and M. D. Ginsberg, "Small Differences in Intracerebral Brain Temperature Critically Determine the Extent of Ischemic Neuronal Injury," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 7, no. 6, pp. 729–738, Dec. 1987, doi: 10.1038/jcbfm.1987.127.
11. R. Busto, W. D. Dietrich, M. Y.-T. Globus, and M. D. Ginsberg, "Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury," *Neurosci Lett*, vol. 101, no. 3, pp. 299–304, Jul. 1989, doi: 10.1016/0304-3940(89)90549-1.
12. M. E. Nunnally et al., "Targeted temperature management in critical care: A report and recommendations from five professional societies\*," *Crit Care Med*, vol. 39, no. 5, pp. 1113–1125, May 2011, doi: 10.1097/CCM.0b013e318206bab2.
13. S. Nagel, M. Papadakis, L. Hoyte, and A. M. Buchan, "Therapeutic hypothermia in experimental models of focal and global cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage," *Expert Rev Neurother*, vol. 8, no. 8, pp. 1255–1268, Aug. 2008, doi: 10.1586/14737175.8.8.1255.
14. C. Sandroni et al., "ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults," *Intensive Care Med*, vol. 48, no. 3, pp. 261–269, Mar. 2022, doi: 10.1007/s00134-022-06620-5.
15. J. Madar et al., "European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth," *Resuscitation*, vol. 161, pp. 291–326, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014.
16. J.-B. Lascarrou et al., "Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm," *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 24, pp. 2327–2337, Dec. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1906661.



17. J. Dankiewicz et al., "Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest," *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 24, pp. 2283–2294, Jun. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2100591.
18. J. Holgersson et al., "Hypothermic versus Normothermic Temperature Control after Cardiac Arrest," *NEJM Evidence*, vol. 1, no. 11, Oct. 2022, doi: 10.1056/EVIDoa2200137.
19. F. S. Taccone et al., "Hypothermia vs Normothermia in Patients With Cardiac Arrest and Nonshockable Rhythm," *JAMA Neurol*, Dec. 2023, doi: 10.1001/jamaneurol.2023.4820.
20. J. P. Nolan et al., "European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care," *Intensive Care Med*, vol. 47, no. 4, pp. 369–421, Apr. 2021, doi: 10.1007/s00134-021-06368-4.
21. K. Fitch et al., *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001.
22. M. J. Page et al., "PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews," *BMJ*, p. n160, Mar. 2021, doi: 10.1136/bmj.n160.
23. M. J. Page et al., "The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews," *BMJ*, p. n71, Mar. 2021, doi: 10.1136/bmj.n71.
24. Z. Obermeyer, J. K. Samra, and S. Mullainathan, "Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records," *BMJ*, p. j5468, Dec. 2017, doi: 10.1136/bmj.j5468.
25. J. Soar et al., "European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support," *Resuscitation*, vol. 161, pp. 115–151, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.
26. "Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest," *New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 8, pp. 549–556, Feb. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa012689.
27. J. Holgersson et al., "Hypothermic versus Normothermic Temperature Control after Cardiac Arrest," *NEJM Evidence*, vol. 1, no. 11, Oct. 2022, doi: 10.1056/EVIDoa2200137.
28. S. M. Fernando et al., "Noninvasive respiratory support following extubation in critically ill adults: a systematic review and network meta-analysis," *Intensive Care Med*, vol. 48, no. 2, pp. 137–147, Feb. 2022, doi: 10.1007/s00134-021-06581-1.
29. A. Granfeldt, M. J. Holmberg, J. P. Nolan, J. Soar, and L. W. Andersen, "Targeted temperature management in adult cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis," *Resuscitation*, vol. 167, pp. 160–172, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.08.040.
30. F. Kim et al., "Effect of Prehospital Induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest," *JAMA*, vol. 311, no. 1, p. 45, Jan. 2014, doi: 10.1001/jama.2013.282173.
31. A. KämÄrÄinen, I. Virkkunen, J. Tenhunen, A. Yli-Hankala, and T. Silfvast, "Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: A randomized controlled trial," *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 53, no. 7, pp. 900–907, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02015.x.
32. S. A. Bernard et al., "Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest\*," *Crit Care Med*, vol. 40, no. 3, pp. 747–753, Mar. 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e3182377038.
33. D. C. Scales et al., "Prehospital cooling to improve successful targeted temperature management after cardiac arrest: A randomized controlled trial," *Resuscitation*, vol. 121, pp. 187–194, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.10.002.
34. S. A. Bernard et al., "Induction of Therapeutic Hypothermia by Paramedics After Resuscitation From Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest," *Circulation*, vol. 122, no. 7, pp. 737–742, Aug. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859.

35. N. Deye et al., "Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest," *Circulation*, vol. 132, no. 3, pp. 182–193, Jul. 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012805.
36. B. Pitt et al., "Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial," *Eur Heart J*, vol. 34, no. 31, pp. 2453–2463, Aug. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs187.
37. X. Look et al., "Randomized controlled trial of internal and external targeted temperature management methods in post-cardiac arrest patients," *American Journal of Emergency Medicine*, vol. 36, no. 1, pp. 66–72, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.ajem.2017.07.017.
38. J. Arrich, H. Herkner, D. Müllner, and W. Behringer, "Targeted temperature management after cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis of animal studies," *Resuscitation*, vol. 162, pp. 47–55, May 2021, doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.002.
39. S.A. Bernard et al., "Induction of Therapeutic Hypothermia During Out-of-Hospital Cardiac Arrest Using a Rapid Infusion of Cold Saline," *Circulation*, vol. 134, no. 11, pp. 797–805, Sep. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021989.
40. M. Castrén et al., "Intra-arrest transnasal evaporative cooling: A randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal cooling effectiveness)," *Circulation*, vol. 122, no. 7, pp. 729–736, Aug. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691.
41. P. Nordberg et al., "Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 321, no. 17, pp. 1677–1685, May 2019, doi: 10.1001/jama.2019.4149.
42. O. J. Arola et al., "Feasibility and Cardiac Safety of Inhaled Xenon in Combination With Therapeutic Hypothermia Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest\*," 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a4337.
43. O. Arola et al., "Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest The Xe-Hypotheca Trial," 2017.
44. R. Laitio et al., "Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: A randomized clinical trial," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 11, pp. 1120–1128, Mar. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.1933.
45. A. Saraste et al., "Effect of Inhaled Xenon on Cardiac Function in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest - A Substudy of the Xenon in Combination With Hypothermia After Cardiac Arrest Trial," *Crit Care Explor*, vol. 3, no. 8, p. E0502, Jul. 2021, doi: 10.1097/CCE.0000000000000502.
46. J. C. Rittenberger et al., "Glycopyrrolate does not ameliorate hypothermia associated bradycardia in healthy individuals: A randomized crossover trial," *Resuscitation*, vol. 164, pp. 79–83, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.05.020.
47. T. W. Bjelland, Ø. Hjertner, P. Klepstad, K. Kaisen, O. Dale, and B. O. Haugen, "Antiplatelet effect of clopidogrel is reduced in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest," *Resuscitation*, vol. 81, no. 12, pp. 1627–1631, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.07.002.
48. M. Stöckl et al., "Continuous versus intermittent neuromuscular blockade in patients during targeted temperature management after resuscitation from cardiac arrest—A randomized, double blinded, double dummy, clinical trial," *Resuscitation*, vol. 120, pp. 14–19, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.08.238.
49. B. K. Lee et al., "Continuous neuromuscular blockade infusion for out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: A multicenter randomized controlled trial," *PLoS One*, vol. 13, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0209327.



50. A. Moskowitz et al., "Continuous neuromuscular blockade following successful resuscitation from cardiac arrest: A randomized trial," *J Am Heart Assoc*, vol. 9, no. 17, 2020, doi: 10.1161/JAHA.120.017171.
51. K. H. Polderman et al., "Ultrarapid induction of hypothermia using continuous automated peritoneal lavage with ice-cold fluids: Final results of the cooling for cardiac arrest or acute ST-elevation myocardial infarction trial," *Crit Care Med*, vol. 43, no. 10, pp. 2191–2201, Oct. 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000001158.
52. S. M. Park, H. S. Mangat, K. Berger, and A. J. Rosengart, "Efficacy spectrum of antishivering medications," *Crit Care Med*, vol. 40, no. 11, pp. 3070–3082, Nov. 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e31825b931e.
53. O. Kimberger et al., "Meperidine and skin surface warming additively reduce the shivering threshold: A volunteer study," *Crit Care*, vol. 11, no. 1, Feb. 2007, doi: 10.1186/cc5709.
54. D. Hostler, W. E. Northington, and C. W. Callaway, "High-dose diazepam facilitates core cooling during cold saline infusion in healthy volunteers," *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, vol. 34, no. 4, pp. 582–586, Aug. 2009, doi: 10.1139/H09-011.
55. Y. Taniguchi et al., "The effects of nefopam on the gain and maximum intensity of shivering in healthy volunteers," *Anesth Analg*, vol. 111, no. 2, pp. 409–414, 2010, doi: 10.1213/ANE.0b013e3181e332bb.
56. D. Hasper, J. Nee, J. C. Schefold, A. Krueger, and C. Storm, "Tympanic temperature during therapeutic hypothermia," *Emergency Medicine Journal*, vol. 28, no. 6, pp. 483–485, Jun. 2011, doi: 10.1136/emj.2009.090464.
57. J. Shin, J. Kim, K. Song, and Y. Kwak, "Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: Comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods," *Resuscitation*, vol. 84, no. 6, pp. 810–817, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.12.023.
58. K. Fiorini, T. Tamasi, J. Dorie, A. F. Hegazy, T. Y. Lee, and M. Slessarev, "Non-Invasive Monitoring of Core Body Temperature for Targeted Temperature Management in Post-Cardiac Arrest Care," *Front Med (Lausanne)*, vol. 9, Apr. 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.810825.
59. J. Mangat, T. Standley, A. Prevost, J. Vasconcelos, and P. White, "A comparison of technologies used for estimation of body temperature," *Physiol Meas*, vol. 31, no. 9, pp. 1105–1118, Sep. 2010, doi: 10.1088/0967-3334/31/9/003.
60. H. Geijer, R. Udumyan, G. Lohse, and Y. Nilsagård, "Temperature measurements with a temporal scanner: systematic review and meta-analysis," *BMJ Open*, vol. 6, no. 3, p. e009509, Mar. 2016, doi: 10.1136/bmjopen-2015-009509.
61. E. G. M. Cox, W. Dieperink, R. Wiersema, F. Doesburg, I. C. van der Meulen, and W. Paans, "Temporal artery temperature measurements versus bladder temperature in critically ill patients, a prospective observational study," *PLoS One*, vol. 15, no. 11, p. e0241846, Nov. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0241846.
62. Y. Nonose et al., "Accuracy of Recorded Body Temperature of Critically Ill Patients Related to Measurement Site: A Prospective Observational Study," *Anaesth Intensive Care*, vol. 40, no. 5, pp. 820–824, Sep. 2012, doi: 10.1177/0310057X1204000510.
63. J.-Y. Lefrant et al., "Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method," *Intensive Care Med*, vol. 29, no. 3, pp. 414–418, Mar. 2003, doi: 10.1007/s00134-002-1619-5.
64. H. Wollerich, F. Ismael, M. W. Nijsten, and W. Dieperink, "Comparison of temperature measurements in bladder, rectum and pulmonary artery in patients after cardiac surgery," *Open J Nurs*, vol. 02, no. 03, pp. 307–310, 2012, doi: 10.4236/ojn.2012.223045.
65. "Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU," *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 11, pp. 989–998, Mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1903297.

66. P. Jakkula et al., "Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial," *Intensive Care Med*, vol. 44, no. 12, pp. 2112–2121, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00134-018-5453-9.
67. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
68. M. Thomas, S. Voss, J. Bengner, K. Kirby, and J. P. Nolan, "Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study. PROXY: post ROSC OXYgenation study," *BMC Emerg Med*, vol. 19, no. 1, p. 16, Dec. 2019, doi: 10.1186/s12873-018-0214-1.
69. P. Young et al., "HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): A randomised controlled feasibility trial," *Resuscitation*, vol. 85, no. 12, pp. 1686–1691, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.09.011.
70. M. Kuisma, J. Boyd, V. Voipio, A. Alaspää, R. O. Roine, and P. Rosenberg, "Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study," *Resuscitation*, vol. 69, no. 2, pp. 199–206, May 2006, doi: 10.1016/j.resuscitation.2005.08.010.
71. H. Schmidt et al., "Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest," *New England Journal of Medicine*, vol. 387, no. 16, pp. 1467–1476, Oct. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2208686.
72. M. N. Young et al., "Higher achieved mean arterial pressure during therapeutic hypothermia is not associated with neurologically intact survival following cardiac arrest," *Resuscitation*, vol. 88, pp. 158–164, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.12.008.
73. P. J. Young et al., "Conservative or liberal oxygen therapy in adults after cardiac arrest," *Resuscitation*, vol. 157, pp. 15–22, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.09.036.
74. M. J. Holmberg et al., "Oxygenation and ventilation targets after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis," *Resuscitation*, vol. 152, pp. 107–115, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.04.031.
75. G. M. Eastwood, N. Nielsen, A. D. Nichol, M. B. Skrifvars, C. French, and R. Bellomo, "Reported practice of temperature adjustment ( $\alpha$ -stat v pH-stat) for arterial blood gases measurement among investigators from two major cardiac arrest trials," 2019.
76. J. H. Kilgannon et al., "Early arterial hypotension is common in the post-cardiac arrest syndrome and associated with increased in-hospital mortality," *Resuscitation*, vol. 79, no. 3, pp. 410–416, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.07.019.
77. J. Vaahersalo et al., "Arterial Blood Gas Tensions After Resuscitation From Out-of-Hospital Cardiac Arrest," *Crit Care Med*, vol. 42, no. 6, pp. 1463–1470, Jun. 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000228.
78. B. W. Roberts et al., "Therapeutic hypothermia and vasopressor dependency after cardiac arrest," *Resuscitation*, vol. 84, no. 3, pp. 331–336, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.07.029.
79. H. E. Wang et al., "Post-resuscitation arterial oxygen and carbon dioxide and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest," *Resuscitation*, vol. 120, pp. 113–118, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.08.244.
80. K. I. von Auenmueller, M. Christ, B. M. Sasko, and H.-J. Trappe, "The Value of Arterial Blood Gas Parameters for Prediction of Mortality in Survivors of Out-of-hospital Cardiac Arrest.," *J Emerg Trauma Shock*, vol. 10, no. 3, pp. 134–139, 2017, doi: 10.4103/JETS.JETS\_146\_16.



81. F. Ebner et al., "Carbon dioxide dynamics in relation to neurological outcome in resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients: An exploratory Target Temperature Management Trial substudy," *Crit Care*, vol. 22, no. 1, Aug. 2018, doi: 10.1186/s13054-018-2119-5.
82. J. Bro-Jeppesen et al., "Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33°C versus 36°C after out-of-hospital cardiac arrest: A post hoc study of the target temperature management trial," *Crit Care Med*, vol. 43, no. 2, pp. 318–327, 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000000691.
83. J. Grand et al., "Arterial blood pressure during targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest and association with brain injury and long-term cognitive function," *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, vol. 9, no. 4\_suppl, pp. S122–S130, Nov. 2020, doi: 10.1177/2048872619860804.
84. K. Ameloot et al., "Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial," *Eur Heart J*, vol. 40, no. 22, pp. 1804–1814, Jun. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz120.
85. P. Jakkula et al., "Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial," *Intensive Care Med*, vol. 44, no. 12, pp. 2112–2121, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00134-018-5453-9.
86. J. Kjaergaard et al., "Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest," *New England Journal of Medicine*, vol. 387, no. 16, pp. 1456–1466, Oct. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2208687.
87. J. Grand, S. Wiberg, J. Kjaergaard, M. Wanscher, and C. Hassager, "Increasing mean arterial pressure or cardiac output in comatose out-of-hospital cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management: Effects on cerebral tissue oxygenation and systemic hemodynamics," *Resuscitation*, vol. 168, pp. 199–205, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.08.037.
88. J. Bro-Jeppesen et al., "Targeted Temperature Management at 33°C Versus 36°C and Impact on Systemic Vascular Resistance and Myocardial Function After Out-of-Hospital Cardiac Arrest," *Circ Cardiovasc Interv*, vol. 7, no. 5, pp. 663–672, Oct. 2014, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001556.
89. J. Grand et al., "A randomised double-blind pilot trial comparing a mean arterial pressure target of 65 mm Hg versus 72 mm Hg after out-of-hospital cardiac arrest," *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, vol. 9, no. 4\_suppl, pp. S100–S109, Nov. 2020, doi: 10.1177/2048872619900095.
90. J. Grand et al., "Arterial blood pressure during targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest and association with brain injury and long-term cognitive function," *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, vol. 9, no. 4\_suppl, pp. S122–S130, Nov. 2020, doi: 10.1177/2048872619860804.
91. D. B. Seder et al., "Feasibility of bispectral index monitoring to guide early post-resuscitation cardiac arrest triage," *Resuscitation*, vol. 85, no. 8, pp. 1030–1036, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.04.016.
92. P. Zanatta et al., "Pain-related Somato Sensory Evoked Potentials: a potential new tool to improve the prognostic prediction of coma after cardiac arrest," *Crit Care*, vol. 19, no. 1, p. 403, Dec. 2015, doi: 10.1186/s13054-015-1119-y.
93. J. Elmer et al., "Sensitivity of Continuous Electroencephalography to Detect Ictal Activity After Cardiac Arrest," *JAMA Netw Open*, vol. 3, no. 4, p. e203751, Apr. 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3751.
94. S. Backman, T. Cronberg, I. Rosén, and E. Westhall, "Reduced EEG montage has a high accuracy in the post cardiac arrest setting," *Clinical Neurophysiology*, vol. 131, no. 9, pp. 2216–2223, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.021.
95. S. Turella et al., "The predictive value of highly malignant EEG patterns after cardiac arrest: evaluation of the ERC-ESICM recommendations," *Intensive Care Med*, vol. 50, no. 1, pp. 90–102, Jan. 2024, doi: 10.1007/s00134-023-07280-9.

96. M. M. Stecker et al., "Deep hypothermic circulatory arrest: II. Changes in electroencephalogram and evoked potentials during rewarming," *Ann Thorac Surg*, vol. 71, no. 1, pp. 22–28, Jan. 2001, doi: 10.1016/S0003-4975(00)02021-X.
97. A. O. Rossetti, M. Oddo, G. Logroscino, and P. W. Kaplan, "Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: A prospective study," *Ann Neurol*, vol. 67, no. 3, pp. 301–307, Mar. 2010, doi: 10.1002/ana.21984.
98. M. Nitta et al., "Out-of-hospital cardiac arrest due to drowning among children and adults from the Utstein Osaka Project," *Resuscitation*, vol. 84, no. 11, pp. 1568–1573, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.06.017.
99. M. Rundgren, E. Westhall, T. Cronberg, I. Rosén, and H. Friberg, "Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients," *Crit Care Med*, vol. 38, no. 9, pp. 1838–1844, Sep. 2010, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eaa1e7.
100. E. Westhall et al., "Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest," *Neurology*, vol. 86, no. 16, pp. 1482–1490, Apr. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002462.
101. M. Rundgren, I. Rosén, and H. Friberg, "Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia," *Intensive Care Med*, vol. 32, no. 6, pp. 836–842, Jun. 2006, doi: 10.1007/s00134-006-0178-6.
102. R. G. Geocadin et al., "Practice guideline summary: Reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation," *Neurology*, vol. 88, no. 22, pp. 2141–2149, May 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003966.



# ALLEGATO 1- STRINGHE DI RICERCA

## DEFINITION OF TC

### Has TC a beneficial effect on mortality and neurological outcome?

('heart arrest'/exp OR 'heart arrest' OR 'post-cardiac arrest syndrome'/exp OR 'post heart arrest syndrome' OR 'post-cardiac arrest syndrome' OR 'comatose patient'/exp OR 'coma patient' OR 'comatose patient') AND ('hypothermia'/exp OR hypothermia OR 'hypothermia' OR 'pathological hypothermia') AND ('mortality'/exp OR mortality OR 'mortality' OR 'mortality model' OR 'neurologic disease'/exp OR 'nervous disease' OR 'nervous disorder' OR 'nervous system disease' OR 'nervous system diseases' OR 'nervous system disorder' OR 'neural disease' OR 'neurogenic disease' OR 'neurologic complaint' OR 'neurologic disease' OR 'neurologic disorder' OR 'neurologic disturbance' OR 'neurologic dysfunction' OR 'neurologic manifestations' OR 'neurologic sign' OR 'neurologic symptom' OR 'neurologic syndrome' OR 'neurological complaint' OR 'neurological deficiency' OR 'neurological disease' OR 'neurological disorder' OR 'neurological disturbance' OR 'neurological sign' OR 'neurological symptom' OR 'neurological syndrome' OR 'sign, neurologic' OR 'symptom, neurological')

### Which is the optimal target of temperature to achieve?

(('body temperature control' OR (('body'/exp OR body) AND ('temperature'/exp OR temperature) AND ('control'/exp OR control))) AND ('target'/exp OR target)) AND('heart arrest'/exp OR 'arrest, heart' OR 'asystole' OR 'asystolia' OR 'asystoly' OR 'cardiac arrest' OR 'circulation arrest' OR 'circulatory arrest' OR 'heart arrest' OR 'heart arrest, induced' OR 'heart asystole' OR 'heart standstill' OR 'induced heart arrest')

((("body temperature"[MeSH Terms] OR ("body"[All Fields] AND "temperature"[All Fields]) OR "body temperature"[All Fields]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields])) OR (((("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields])) AND (((("temperature"[MeSH Terms] OR "temperature"[All Fields] OR "temperatures"[All Fields] OR "temperature s"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("temperature"[MeSH Terms] OR "temperature"[All Fields] OR "temperatures"[All Fields] OR "temperature s"[All Fields])) AND (((("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields])))) AND (((("target"[All Fields] OR "targetability"[All Fields] OR "targetable"[All Fields] OR "targeted"[All Fields] OR "targeting"[All Fields] OR "targetings"[All Fields] OR "targets"[All Fields] OR "targetted"[All Fields] OR "targetting"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("target"[All Fields] OR "targetability"[All Fields] OR "targetable"[All Fields] OR "targeted"[All Fields]

OR "targeting"[All Fields] OR "targetings"[All Fields] OR "targets"[All Fields] OR "targetted"[All Fields] OR "targetting"[All Fields]) AND (((("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR ("arrest"[All Fields] AND "heart"[All Fields]) OR "arrest heart"[All Fields]) OR ("asystolic"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystole"[All Fields] OR "asystoles"[All Fields]) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystolia"[All Fields]) OR "asystoly"[All Fields] OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "cardiac arrest"[All Fields]) OR (("blood circulation"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "circulation"[All Fields]) OR "blood circulation"[All Fields] OR "circulation"[All Fields] OR "circulations"[All Fields] OR "circulate"[All Fields] OR "circulated"[All Fields] OR "circulates"[All Fields] OR "circulating"[All Fields]) AND ("arrestant"[All Fields] OR "arrestants"[All Fields] OR "arresting"[All Fields] OR "arrestment"[All Fields] OR "arrests"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "arrest"[All Fields] OR "arrested"[All Fields])) OR ((("blood circulation"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "circulation"[All Fields]) OR "blood circulation"[All Fields] OR "circulatory"[All Fields]) AND ("arrestant"[All Fields] OR "arrestants"[All Fields] OR "arresting"[All Fields] OR "arrestment"[All Fields] OR "arrests"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "arrest"[All Fields] OR "arrested"[All Fields])) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields]) OR ("heart arrest, induced"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced heart arrest"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "heart arrest induced"[All Fields]) OR ((("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "hearts"[All Fields] OR "heart s"[All Fields]) AND ("asystolic"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystole"[All Fields] OR "asystoles"[All Fields])) OR ((("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "hearts"[All Fields] OR "heart s"[All Fields]) AND ("standstill"[All Fields] OR "standstills"[All Fields])) OR ("heart arrest, induced"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced heart arrest"[All Fields] OR ("induced"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]))))

### **Which is the optimal fever prevention strategy?**

((('fever'/exp OR fever) AND ('prevention'/exp OR prevention) AND ('heart arrest'/exp OR 'arrest, heart' OR 'asystole' OR 'asystolia' OR 'asystoly' OR 'cardiac arrest' OR 'circulation arrest' OR 'circulatory arrest' OR 'heart arrest' OR 'heart arrest, induced' OR 'heart asystole' OR 'heart standstill' OR 'induced heart arrest')

((("fever"[MeSH Terms] OR "fever"[All Fields] OR "fevers"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("fever"[MeSH Terms] OR "fever"[All Fields] OR "fevers"[All Fields])) AND (((("prevent"[All Fields] OR "preventability"[All Fields] OR "preventable"[All Fields] OR "preventative"[All Fields] OR "preventatively"[All Fields] OR "preventatives"[All Fields] OR "prevented"[All Fields] OR "preventing"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prevention s"[All Fields] OR "preventions"[All Fields] OR "preventive"[All Fields] OR "preventively"[All Fields] OR "preventives"[All Fields] OR "prevents"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("prevent"[All Fields] OR "preventability"[All Fields] OR "preventable"[All Fields] OR "preventative"[All Fields] OR "preventatively"[All Fields] OR "preventatives"[All Fields] OR "prevented"[All Fields] OR "preventing"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prevention s"[All Fields] OR "preventions"[All Fields] OR "preventive"[All Fields] OR "preventively"[All Fields] OR "preventives"[All Fields] OR "prevents"[All Fields])) AND (((("strategie"[All Fields] OR "strategies"[All Fields] OR "strategy"[All Fields] OR "strategy s"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("strategie"[All Fields] OR "strategies"[All Fields] OR "strategy"[All Fields] OR "strategy s"[All Fields])) AND (((("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR



"heart arrest"[All Fields] OR ("arrest"[All Fields] AND "heart"[All Fields]) OR "arrest heart"[All Fields] OR ("asystolic"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystole"[All Fields] OR "asystoles"[All Fields]) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystolia"[All Fields]) OR "asystoly"[All Fields] OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "cardiac arrest"[All Fields]) OR (("blood circulation"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "circulation"[All Fields]) OR "blood circulation"[All Fields] OR "circulation"[All Fields] OR "circulations"[All Fields] OR "circulate"[All Fields] OR "circulated"[All Fields] OR "circulates"[All Fields] OR "circulating"[All Fields]) AND ("arrestant"[All Fields] OR "arrestants"[All Fields] OR "arresting"[All Fields] OR "arrestment"[All Fields] OR "arrests"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "arrest"[All Fields] OR "arrested"[All Fields])) OR (("blood circulation"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "circulation"[All Fields]) OR "blood circulation"[All Fields] OR "circulatory"[All Fields]) AND ("arrestant"[All Fields] OR "arrestants"[All Fields] OR "arresting"[All Fields] OR "arrestment"[All Fields] OR "arrests"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "arrest"[All Fields] OR "arrested"[All Fields])) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields]) OR ("heart arrest, induced"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced heart arrest"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "heart arrest induced"[All Fields]) OR (("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "hearts"[All Fields] OR "heart s"[All Fields]) AND ("asystolic"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystole"[All Fields] OR "asystoles"[All Fields])) OR (("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "hearts"[All Fields] OR "heart s"[All Fields]) AND ("standstill"[All Fields] OR "standstills"[All Fields])) OR ("heart arrest, induced"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced heart arrest"[All Fields] OR ("induced"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]))

**Which are the TC techniques to better achieve and maintain target temperature?**

('temperature control technique' OR (('temperature'/exp OR temperature) AND ('control'/exp OR control) AND ('technique'/exp OR technique))) AND ('heart arrest'/exp OR 'arrest, heart' OR 'asystole' OR 'asystolia' OR 'asystoly' OR 'cardiac arrest' OR 'circulation arrest' OR 'circulatory arrest' OR 'heart arrest' OR 'heart arrest, induced' OR 'heart asystole' OR 'heart standstill' OR 'induced heart arrest')

((("temperature"[MeSH Terms] OR "temperature"[All Fields] OR "temperatures"[All Fields] OR "temperature s"[All Fields]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("methods"[MeSH Subheading] OR "methods"[All Fields] OR "techniques"[All Fields] OR "methods"[MeSH Terms] OR "technique"[All Fields] OR "technique s"[All Fields])) OR (((("temperature"[MeSH Terms] OR "temperature"[All Fields] OR "temperatures"[All Fields] OR "temperature s"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("temperature"[MeSH Terms] OR "temperature"[All Fields] OR "temperatures"[All Fields] OR "temperature s"[All Fields])) AND (((("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR

("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields])) AND (((("methods"[MeSH Subheading] OR "methods"[All Fields] OR "techniques"[All Fields] OR "methods"[MeSH Terms] OR "technique"[All Fields] OR "technique s"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("methods"[MeSH Subheading] OR "methods"[All Fields] OR "techniques"[All Fields] OR "methods"[MeSH Terms] OR "technique"[All Fields] OR "technique s"[All Fields])))) AND (((("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields]) AND "exp"[All Fields]) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR ("arrest"[All Fields] AND "heart"[All Fields]) OR "arrest heart"[All Fields]) OR ("asystolic"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystole"[All Fields] OR "asystoles"[All Fields]) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystolia"[All Fields]) OR "asystoly"[All Fields] OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "cardiac arrest"[All Fields]) OR (("blood circulation"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "circulation"[All Fields]) OR "blood circulation"[All Fields] OR "circulation"[All Fields] OR "circulations"[All Fields] OR "circulate"[All Fields] OR "circulated"[All Fields] OR "circulates"[All Fields] OR "circulating"[All Fields]) AND ("arrestant"[All Fields] OR "arrestants"[All Fields] OR "arresting"[All Fields] OR "arrestment"[All Fields] OR "arrests"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "arrest"[All Fields] OR "arrested"[All Fields])) OR (("blood circulation"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "circulation"[All Fields]) OR "blood circulation"[All Fields] OR "circulatory"[All Fields]) AND ("arrestant"[All Fields] OR "arrestants"[All Fields] OR "arresting"[All Fields] OR "arrestment"[All Fields] OR "arrests"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "arrest"[All Fields] OR "arrested"[All Fields])) OR ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields]) OR ("heart arrest, induced"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced heart arrest"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "heart arrest induced"[All Fields]) OR ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "hearts"[All Fields] OR "heart s"[All Fields]) AND ("asystolic"[All Fields] OR "heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR "asystole"[All Fields] OR "asystoles"[All Fields])) OR (("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "hearts"[All Fields] OR "heart s"[All Fields]) AND ("standstill"[All Fields] OR "standstills"[All Fields])) OR ("heart arrest, induced"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced heart arrest"[All Fields] OR ("induced"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]))))

### **Which is the optimal timing to initiate TC? And Which is the optimal timing to achieve TC target?**

((temperature[tiab] AND (management[tiab] OR target\*[tiab] OR control\*[ tiab])) OR TTM[tiab] OR hypotherm\* [tiab] OR cool\*[tiab] ) AND (cardiac arrest[tiab] OR CPR [tiab] OR resuscit\* [tiab] OR ACLS [tiab] OR ROSC [tiab] OR return to circulation[tiab] ) AND (timing[tiab] OR init\* [tiab] OR start\*[tiab] OR achiev\*[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (clinical trial[tw] OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind[tw])) OR (latin square[tw] OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) NOT (comment[pt] OR editorial[pt] OR meta-analysis[pt] OR practice-guideline[pt] OR review[pt]))

### **Which is the optimal duration of TC ?**

((temperature[tiab] AND (management[tiab] OR target\*[tiab] OR control\*[ tiab])) OR TTM[tiab] OR hypotherm\* [tiab] OR cool\*[tiab] ) AND (cardiac arrest[tiab] OR CPR [tiab] OR resuscit\* [tiab] OR ACLS [tiab] OR ROSC [tiab] OR return to circulation[tiab] ) AND (length [tiab] OR duration[tiab] ) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind



method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (clinical trial[tw] OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw])) AND (mask\*[tw] OR blind[tw])) OR (latin square[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) NOT (comment[pt] OR editorial[pt] OR meta-analysis[pt] OR practice-guideline[pt] OR review[pt]))

Which sedative agents should be used during TC?

((temperature[tiab] AND (management[tiab] OR target\*[tiab] OR control\*[ tiab])) OR TTM[tiab] OR hypotherm\* [tiab] OR cool\*[tiab] ) AND (cardiac arrest[tiab] OR CPR [tiab] OR resuscit\* [tiab] OR ACLS [tiab] OR ROSC [tiab] OR return to circulation[tiab] )AND (midazolam [tiab] OR propofol [tiab] OR benzodiazepine[tiab] OR inhal\* [tiab] OR sedat\* [tiab] OR anesth\* [tiab] OR anaest\*[tiab] OR sedat\*[tiab] OR dexm\*[tiab] OR xenon [tiab]OR sevo\*[tiab] OR alogen\*[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (clinical trial[tw] OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind[tw])) OR (latin square[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) NOT (comment[pt] OR editorial[pt] OR meta-analysis[pt] OR practice-guideline[pt] OR review[pt]))

#### **Should neuromuscular blockade be used during TC?**

((temperature[tiab] AND (management[tiab] OR target\*[tiab] OR control\*[ tiab])) OR TTM[tiab] OR hypotherm\* [tiab] OR cool\*[tiab] ) AND (cardiac arrest[tiab] OR CPR [tiab] OR resuscit\* [tiab] OR ACLS [tiab] OR ROSC [tiab] OR return to circulation[tiab] )AND (neuromusc\* block\* [tiab] OR miorelax\*[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (clinical trial[tw] OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind[tw])) OR (latin square[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) NOT (comment[pt] OR editorial[pt] OR meta-analysis[pt] OR practice-guideline[pt] OR review[pt]))

#### **Which are the best methods to control shivering during TC?**

((temperature[tiab] AND (management[tiab] OR target\*[tiab] OR control\*[ tiab])) OR TTM[tiab] OR hypotherm\* [tiab] OR cool\*[tiab] ) AND (cardiac arrest[tiab] OR CPR [tiab] OR resuscit\* [tiab] OR ACLS [tiab] OR ROSC [tiab] OR return to circulation[tiab] )AND (shiv\*[tiab] OR shudd\* [tiab] ) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (clinical trial[tw] OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind[tw])) OR (latin square[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) NOT (comment[pt] OR editorial[pt] OR meta-analysis[pt] OR practice-guideline[pt] OR review[pt]))

#### **Which respiratory targets for pH, PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> should be aimed during TC?**

#### **Which hemodynamic targets for MAP, CI, and Lactate should be aimed during TC?**

#### **What is the most accurate site for monitoring body temperature?**

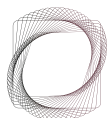
#### **Should neurologic monitoring be used during TC after cardiac arrest?**

#### **Which neurologic target should be used during TC after cardiac arrest?**

#### **Which are the main systemic complications during TC after cardiac arrest?**

(cardiac arrest\*[tiab] OR "out-of-hospital cardiac arrest"[tiab] OR OHCA[tiab] OR "in-hospital cardiac arrest"[tiab]

OR IHCA[tiab] OR CPR[tw] OR "cardiopulmonary resuscitation"[mh] OR advanced cardiac life support[mh] OR heart massage[mh] OR heart arrest\*[mh] OR chest compression\*[tw] OR cardiopulmonary resuscitation[tw] OR advanced cardiac life support[tw] OR ACLS[tw] OR return of circulation[tw] OR return of spontaneous circulation[tw] OR ROSC[tw])  
(((temperature[tiab] OR fever[tiab]) AND (target\*[tiab] OR management[tiab] OR control\*[ tiab])) OR hypothermia, induced[mh] OR hypothermi\*[tiab] OR cool\*[tiab] OR TTM[tiab])  
(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR placebo[tiab]) NOT (case reports[pt] OR editorial[pt])  
(case reports[pt] OR editorial[pt] OR comment[pt])  
(animals[mh] NOT humans[mh])  
(2002/1/01: 2022/06/30 [Date - Publication])  
(respiratory target\*[tiab] OR oxygenation target\*[tiab] OR "ventilation"[tiab] OR "ventilatory"[tiab] OR "gas-exchange"[tiab] OR normocapnia[tiab] OR hypercapnia[tiab] OR hypocapnia[tiab] OR "carbon dioxide"[tiab] OR "arterial carbon dioxide"[tiab] OR PaCO2[tiab] OR "carbon dioxide tension"[tiab] OR "arterial oxygen tension"[tiab] OR PaO2[tiab] OR oxygen[tiab] OR "oxygen supplementation"[tiab] OR hyperoxia[tiab] OR "hyperoxygenation"[tiab] OR "hyperoxic"[tiab] OR hypoxia[tiab] OR normoxia[tiab] OR acidosis[tiab] OR alkalosis[tiab] OR metabolic[tiab] OR ph[tiab] OR "arterial blood gas"[tiab] OR "acid-base"[tiab])  
(hemodynamic target\*[tiab] OR "hemodynamic parameters"[tiab] OR hemodynamic\*[tiab] OR "blood pressure"[tiab] OR "mean arterial pressure"[tiab] OR MAP[tiab] OR "cardiac output"[tiab] OR "cardiac index"[tiab] OR "hypotension"[tiab] OR "hypertension"[tiab] OR shock[tiab] OR "circulatory"[tiab] OR "heart rate"[tiab] OR "ejection fraction"[tiab] OR "stroke volume"[tiab])  
( "core temperature"[tiab] OR monitoring site\*[tiab] OR bladder[tiab] OR rectum[tiab] OR rectal[tiab] OR esophagus[tiab] OR tympanic[tiab] OR intravascular[tiab] OR "body temperature"[tiab] OR "non-invasive temperature"[tiab])  
( "neuromonitoring"[tiab] OR "neurologic monitoring"[tiab] OR "neurological monitoring"[tiab] OR "EEG"[tiab] OR electroencephalography[tiab] OR "electroencephalogram"[tiab] OR "electrocorticography"[tiab] OR "status epilepticus"[tiab] OR "seizures"[tiab] OR "cerebral perfusion"[tiab] OR "cerebral tissue oxygenation"[tiab] OR "tissue oximetry"[tiab] OR "cerebral oxymetry"[tiab] OR "cerebral oxygen saturation"[tiab] OR "intracranial pressure"[tiab] OR "tissue oxygen"[tiab] OR "PbtO2" [tiab] OR "cerebral temperature"[tiab] OR "regional blood flow"[tiab] OR "cerebral blood flow"[tiab] OR "cerebral metabolism"[tiab] OR "cerebral microcirculation"[tiab] OR "brain metabolism"[tiab] OR "cerebral oxygenation"[tiab] OR "hypoglycemia"[tiab] OR "hyperglycemia"[tiab] OR "near-infrared spectroscopy"[tiab] OR "NIRS"[tiab] OR "perfusion"[tiab] OR "targets"[tiab] OR "doppler"[tiab] OR "transcranial doppler"[tiab] OR "optic nerve"[tiab] OR "pupil"[tiab] OR "cerebral microdialysis"[tiab])  
(complication\*[tiab] OR adverse effect\*[tiab] OR "bleeding"[tiab] OR coagulation[tiab] OR hemorrhage\*[tiab] OR coagulopathy[tiab] OR thrombo\*[tiab] OR "pneumonia"[tiab] OR "sepsis"[tiab] OR infection\*[tiab] OR immuno\*[tiab] OR arrhythmia\*[tiab] OR "hemodynamic compromise"[tiab] OR skin[tiab] OR "bradycardia"[tiab] OR "ventricular fibrillation"[tiab] OR "ventricular tachycardia"[tiab] OR "rewarming"[tiab] OR "intracranial hemorrhage"[tiab] OR seizure\*[tiab] OR "status myoclonus"[tiab] OR "compartment syndrome"[tiab] OR "tachyarrhythmia"[tiab] OR hypokalemia[tiab] OR hyperkalemia[tiab] OR Hyperglycemia[tiab] OR Hypoglycemia[tiab] OR lesion\*[tiab] OR injur\*[tiab])



## ALLEGATO 2 - ESITI VOTAZIONI STATEMENT

|                    | Protocolli locali dovrebbero essere disponibili e applicati | Statement 3.1:<br>La normotermia può essere scelta come temperature target al fine di prevenire la febbre (la febbre è definita come temperatura > 37.7°C). | Statement 3.2 -<br>Come alternativa accettabile, un controllo attivo della temperatura alla normotermia (i.e. 36°C) può essere scelto. | Statement 3.3 - -<br>In pazienti selezionati un'ulteriore alternativa è il controllo della temperatura a un livello moderatamente ipotermico (i.e. 33°C) | Statement 4.2 - Varie strategie sono efficaci per la prevenzione della febbre e per il controllo della temperatura nei pazienti adulti incoscienti dopo arresto cardiaco. |
|--------------------|---|---|--|--|---|
| 1#                 | 6   | 1   | 1  | 1  | 3   |
| 2#                 | 6   | 5   | 4  | 1  | 6   |
| 3#                 | 7   | 7   | 6  | 7  | 7   |
| 4#                 | 7   | 8   | 7  | 7  | 7   |
| 5#                 | 7   | 8   | 7  | 7  | 8   |
| 6#                 | 7   | 8   | 7  | 7  | 8   |
| 7#                 | 8   | 8   | 7  | 8  | 8   |
| 8#                 | 8   | 8   | 8  | 8  | 8   |
| 9#                 | 8   | 8   | 8  | 8  | 9   |
| 10#                | 9   | 9   | 9  | 8  | 9   |
| 11#                | 9   | 9   | 9  | 8  | 9   |
| 12#                | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
| 13#                | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
| 14#                | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
| 15#                | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
| 16#                | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
| 17#                | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
| 18#                | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
| <b>AGREEMENT</b>   | 16/18   | 16/18   | 15/18  | 16/18  | 15/18   |
| <b>% AGREEMENT</b> | 88,9% (IQR7-9)  | 88,9% (IQR7-9)  | 83,3% (IQR7-9)   | 88,9% (IQR7-9)   | 83,3% (IQR7-9)  |
| <b>MINIMO</b>      | 6   | 1   | 1  | 1  | 3   |
| <b>QUARTILE 1</b>  | 7   | 8   | 7  | 7  | 8   |
| <b>MEDIANA</b>     | <b>8,5</b>  | <b>8,5</b>  | <b>8,5</b>   | <b>8</b>   | <b>9</b>  |
| <b>QUARTILE 3</b>  | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
| <b>MASSIMO</b>     | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
|                    | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |
|                    | 9   | 9   | 9  | 9  | 9   |

## CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

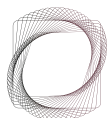
|             | 4.3 - La scelta di quale tecnica utilizzare per gestire la temperatura dopo arresto cardiaco dovrebbe basarsi sulle abitudini locali e sulla disponibilità di un dispositivo con feedback. | Statement 14.1 - I siti intravascolari ed esofageo potrebbero essere preferiti per il monitoraggio della temperatura, riflettendo essi più accuratamente di altri la temperatura del core. | 14.2- Come alternativa accettabile, potrebbe essere utilizzata la temperatura vescicale, essendo una sonda utilizzata in questo sito meno prona alla dislocazione accidentale rispetto ad una sonda esofagea, meno invasiva delle sonde intravascolari, non richiede materiale aggiuntivo e non aumenta il carico di lavoro del personale. | Statement 5.1 - Andrebbe utilizzato un monitoraggio continuo della temperatura al core | Statement 5.2 - Esistono varie tecniche (di superficie, intravascolari, farmacologiche) |
|-------------|--|--|--|--|---|
| 1#          | 4  | 4  | 4  | 5  | 1   |
| 2#          | 5  | 4  | 7  | 7  | 1   |
| 3#          | 5  | 6  | 8  | 7  | 6   |
| 4#          | 5  | 7  | 8  | 7  | 7   |
| 5#          | 7  | 7  | 9  | 8  | 7   |
| 6#          | 7  | 7  | 9  | 8  | 8   |
| 7#          | 7  | 7  | 9  | 8  | 8   |
| 8#          | 8  | 7  | 9  | 8  | 8   |
| 9#          | 8  | 8  | 9  | 9  | 8   |
| 10#         | 8  | 8  | 9  | 9  | 9   |
| 11#         | 9  | 8  | 9  | 9  | 9   |
| 12#         | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
| 13#         | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
| 14#         | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
| 15#         | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
| 16#         | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
| 17#         | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
| 18#         | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
| AGREEMENT   | 14/18  | 15/18  | 17/18  | 17/18  | 15/18   |
| % AGREEMENT | 77,8% (IQR7-9)   | 83,3% (IQR7-9)   | 94,4% (IQR7-9)   | 94,4% (IQR7-9)   | 83,3% (IQR7-9)  |
| MINIMO      | 4  | 4  | 4  | 5  | 1   |
| QUARTILE 1  | 7  | 7  | 9  | 8  | 7,25  |
| MEDIANA     | 8  | 8  | 9  | 9  | 8,5   |
| QUARTILE 3  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
| MASSIMO     | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
|             | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |
|             | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   |



|                    | Statement 5.3 - Si può usare un sistema con feedback per il controllo continuo e la gestione della temperatura in quanto attendibile ed in grado di ridurre il carico di lavoro infermieristico | Statement - È ragionevole iniziare il controllo della temperatura il prima possibile dopo il ROSC | Statement - Si dovrebbe evitare attivamente la febbre (TC $\geq 37.7^{\circ}\text{C}$ ) per almeno 36 ore e, nei pazienti che rimangono incoscienti, successivamente per un totale di 72 ore. | Statement - Nello svezzamento da un controllo della temperatura in ipotermia, la velocità di riscaldamento può essere di 0.25-0.5°C/ora. | Statement - Il riscaldamento progressivo può essere gestito con un dispositivo a feedback |
|--------------------|---|---|---|--|---|
| 1#                 | 2   | 4   | 5   | 6  | 5   |
| 2#                 | 5   | 6   | 5   | 6  | 6   |
| 3#                 | 5   | 6   | 7   | 6  | 7   |
| 4#                 | 7   | 8   | 8   | 7  | 7   |
| 5#                 | 7   | 8   | 8   | 7  | 7   |
| 6#                 | 7   | 8   | 8   | 8  | 8   |
| 7#                 | 7   | 9   | 8   | 8  | 8   |
| 8#                 | 7   | 9   | 8   | 8  | 8   |
| 9#                 | 8   | 9   | 8   | 8  | 8   |
| 10#                | 8   | 9   | 9   | 8  | 8   |
| 11#                | 8   | 9   | 9   | 8  | 9   |
| 12#                | 8   | 9   | 9   | 8  | 9   |
| 13#                | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
| 14#                | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
| 15#                | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
| 16#                | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
| 17#                | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
| 18#                | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
| <b>AGREEMENT</b>   | 15/18   | 16/18   | 17/18   | 15/18  | 17/18   |
| <b>% AGREEMENT</b> | 83,3% (IQR7-9)  | 88,9% (IQR7-9)  | 94,4% (IQR7-9)  | 83,3% (IQR7-9)   | 94,4% (IQR7-9)  |
| <b>MINIMO</b>      | 2   | 4   | 5   | 6  | 5   |
| <b>QUARTILE 1</b>  | 7   | 8   | 8   | 7,25   | 7,25  |
| <b>MEDIANA</b>     | <b>8</b>  | <b>9</b>  | <b>8,5</b>  | <b>8</b>   | <b>8</b>  |
| <b>QUARTILE 3</b>  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
| <b>MASSIMO</b>     | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
|                    | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |
|                    | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   |

## CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

|             | Statement - Agenti a breve durata d'azione possono essere utilizzati durante il controllo della temperatura per sedare i pazienti rianimati dopo arresto cardiaco (i.e. propofol and remifentanyl). | Statement - Si può evitare l'utilizzo routinario dei bloccanti neuromuscolari durante controllo della temperatura.. | Statement - Il brivido dovrebbe essere trattato attivamente. | Statement - Gli agenti di prima linea che possono essere usati per controllare il brivido includono, ma non sono limitati a, sedative, oppiacei, alpha 2 agonisti, FANS, paracetamolo e magnesio. | Statement - I bloccanti neuromuscolari dovrebbero essere limitati al trattamento del brivido refrattario, preferibilmente ricorrendo a boli e non in infusione continua. |
|-------------|---|---|--|---|--|
| 1#          | 1   | 1   | 5  | 7   | 3  |
| 2#          | 4   | 5   | 7  | 7   | 5  |
| 3#          | 7   | 5   | 7  | 8   | 6  |
| 4#          | 8   | 7   | 8  | 8   | 6  |
| 5#          | 8   | 7   | 8  | 8   | 7  |
| 6#          | 8   | 8   | 8  | 8   | 8  |
| 7#          | 8   | 8   | 8  | 8   | 8  |
| 8#          | 8   | 8   | 8  | 8   | 8  |
| 9#          | 8   | 8   | 9  | 8   | 8  |
| 10#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| 11#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| 12#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| 13#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| 14#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| 15#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| 16#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| 17#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| 18#         | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| AGREEMENT   | 16/18   | 15/18   | 17/18  | 18/18   | 14/18  |
| % AGREEMENT | 88,9% (IQR7-9)  | 83,3% (IQR7-9)  | 94,4% (IQR7-9)   | 100% (IQR7-9)   | 77,8% (IQR7-9)   |
| MINIMO      | 1   | 1   | 5  | 7   | 3  |
| QUARTILE 1  | 8   | 7,25  | 8  | 8   | 7,25   |
| MEDIANA     | <b>8,5</b>  | <b>8,5</b>  | <b>9</b>   | <b>8,5</b>  | <b>8,5</b>   |
| QUARTILE 3  | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
| MASSIMO     | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
|             | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |
|             | 9   | 9   | 9  | 9   | 9  |



|                    | Statement - Si può tendere alla normossia nei pazienti dopo arresto cardiaco. | Statement - Si possono evitare sia ipo-che iperossia . | Statement - Si può tendere alla normocapnia nei pazienti dopo arresto cardiaco. | Statement - Si dovrebbe evitare l'ipocapnia nei pazienti adulti dopo ROSC. | Statement - Tutti i pazienti sottoposti a controllo della temperatura dovrebbero avere un monitoraggio invasivo e continuo della pressione arteriosa. |
|--------------------|---|--|---|--|---|
| 1#                 | 1   | 1  | 1   | 2  | 7   |
| 2#                 | 4   | 1  | 2   | 7  | 8   |
| 3#                 | 5   | 2  | 6   | 7  | 8   |
| 4#                 | 6   | 5  | 7   | 7  | 9   |
| 5#                 | 7   | 7  | 7   | 8  | 9   |
| 6#                 | 8   | 7  | 7   | 8  | 9   |
| 7#                 | 8   | 8  | 8   | 8  | 9   |
| 8#                 | 8   | 8  | 8   | 8  | 9   |
| 9#                 | 9   | 8  | 8   | 9  | 9   |
| 10#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| 11#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| 12#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| 13#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| 14#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| 15#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| 16#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| 17#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| 18#                | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| <b>AGREEMENT</b>   | 14/18   | 14/18  | 15/18   | 17/18  | 18/18   |
| <b>% AGREEMENT</b> | 77,8% (IQR7-9)  | 77,8% (IQR7-9)   | 83,3% (IQR7-9)  | 94,4% (IQR7-9)   | 100% (IQR7-9)   |
| <b>MINIMO</b>      | 1   | 1  | 1   | 2  | 7   |
| <b>QUARTILE 1</b>  | 7,25  | 7  | 7   | 8  | 9   |
| <b>MEDIANA</b>     | <b>9</b>  | <b>8,5</b>   | <b>8,5</b>  | <b>9</b>   | <b>9</b>  |
| <b>QUARTILE 3</b>  | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
| <b>MASSIMO</b>     | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
|                    | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |
|                    | 9   | 9  | 9   | 9  | 9   |

## CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

|                    | Statement - Tutti i pazienti sottoposti a controllo della temperatura dovrebbero essere monitorati con dispositivi minimamente invasivi, se disponibili. | Statement - I pazienti con shock cardiogenico refrattario ai trattamenti standard potrebbero beneficiare di un monitoraggio della gittata cardiaca con tecniche invasive. | Statement - La PAM può essere mantenuta >65 mmHg per garantire ottimale perfusione d'organo, clearance del lattato e adeguata diuresi (>0.5 mL/Kg/h). | Statement - Valori di PAM maggiori potrebbero essere indicati in pazienti selezionati | Statement - Nei pazienti comatosi dopo arresto cardiaco si dovrebbe attuare un monitoraggio neurologico, inclusi EEG e PESS, per individuare e gestire complicanze come le crisi epilettiche e per predire l'outcome neurologico. |
|--------------------|--|---|---|---|---|
| 1#                 | 1  | 1   | 3   | 3   | 3   |
| 2#                 | 1  | 1   | 4   | 6   | 8   |
| 3#                 | 3  | 7   | 5   | 6   | 8   |
| 4#                 | 6  | 8   | 7   | 7   | 8   |
| 5#                 | 7  | 8   | 7   | 7   | 8   |
| 6#                 | 7  | 8   | 7   | 8   | 8   |
| 7#                 | 7  | 8   | 8   | 8   | 8   |
| 8#                 | 7  | 8   | 8   | 8   | 8   |
| 9#                 | 8  | 9   | 8   | 8   | 9   |
| 10#                | 8  | 9   | 9   | 8   | 9   |
| 11#                | 8  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| 12#                | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| 13#                | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| 14#                | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| 15#                | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| 16#                | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| 17#                | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| 18#                | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| <b>AGREEMENT</b>   | 14/18  | 16/18   | 15/18   | 15/18   | 17/18   |
| <b>% AGREEMENT</b> | 77,8% (IQR7-9)   | 88,9% (IQR7-9)  | 83,3% (IQR7-9)  | 83,3% (IQR7-9)  | 94,4% (IQR7-9)  |
| <b>MINIMO</b>      | 1  | 1   | 3   | 3   | 3   |
| <b>QUARTILE 1</b>  | 7  | 8   | 7   | 7,25  | 8   |
| <b>MEDIANA</b>     | <b>8</b>   | <b>9</b>  | <b>8,5</b>  | <b>8</b>  | <b>9</b>  |
| <b>QUARTILE 3</b>  | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
| <b>MASSIMO</b>     | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
|                    | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |
|                    | 9  | 9   | 9   | 9   | 9   |



|   |  |
|---|--|
| <p>Statement - Nei pazienti dopo arresto cardiaco si dovrebbe applicare uno stretto monitoraggio clinic, strumentale e laboratoristico, includendo elettroliti, glicemia, profilo coagulativo, funzione renale, diuresi, ECG continuo, EEG e controllo infettivo, al fine di individuare e prevenire le complicanze sistemiche.</p> | <p>Statement - Uno stretto monitoraggio cardiologico dovrebbe essere applicato, specialmente nei pazienti trattati con controllo della temperature a 33°C, sulla scorta del rischio di sviluppare aritmie e edema polmonare.</p> |
|---|--|

|                    |               |                |
|--------------------|---------------|----------------|
| 1#                 | 7             | 3              |
| 2#                 | 8             | 6              |
| 3#                 | 8             | 6              |
| 4#                 | 8             | 6              |
| 5#                 | 8             | 7              |
| 6#                 | 8             | 7              |
| 7#                 | 8             | 8              |
| 8#                 | 9             | 8              |
| 9#                 | 9             | 8              |
| 10#                | 9             | 8              |
| 11#                | 9             | 9              |
| 12#                | 9             | 9              |
| 13#                | 9             | 9              |
| 14#                | 9             | 9              |
| 15#                | 9             | 9              |
| 16#                | 9             | 9              |
| 17#                | 9             | 9              |
| 18#                | 9             | 9              |
| <b>AGREEMENT</b>   | 18/18         | 14/18          |
| <b>% AGREEMENT</b> | 100% (IQR7-9) | 77.8% (IQR7-9) |
| <b>MINIMO</b>      | 7             | 3              |
| <b>QUARTILE 1</b>  | 8             | 7              |
| <b>MEDIANA</b>     | <b>9</b>      | <b>8</b>       |
| <b>QUARTILE 3</b>  | 9             | 9              |
| <b>MASSIMO</b>     | 9             | 9              |
|                    | 9             | 9              |
|                    | 9             | 9              |

# ALLEGATO 3 - DEFINIZIONE DI CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

Tabella con le definizioni utilizzate negli studi clinici

| AUTHOR JOURNAL YEAR                          | STUDY POPULATION NUMBER OF PTS (N) | STUDY GROUP  | DEFINITION  | Method   |
|--|------------------------------------|--|---|--|
| Benard SA et al., NEJM 2002                  | OHCA 77                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypothermia: the core body temperature was reduced to 33°C within 2 hours after ROSC and maintained at that temperature for 12 hours</li> <li>- normothermia.</li> </ul>                | HT: core temperature reached 33°C   | cold packs to the patient's head and torso.  |
| HACA Trial<br>NEJM 2002z                     | OHCA 275.                          | <p>therapeutic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypothermia (target temperature, 32-34°C, measured in the bladder) over a period of 24 hours (137)</li> <li>- standard treatment with normothermia (138).</li> </ul> | Target bladder temperature within 4 hours after the ROSC, temperature was maintained at 32°C to 34°C for 24 hours from the start of cooling, followed by passive rewarming  | Those randomly assigned to the hypothermia group were cooled to a target temperature of 32°C to 34°C with the use of an external cooling device  |
| Hachimi-Idrissi S et al., Resuscitation 2001 | OHCA, 30                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- normothermic group (NG, 14)</li> <li>- hypothermic group (HG, 16).</li> </ul>   | In HG bladder temperature of 34 °C<br>In the NG, the initial hypothermic patients were rewarmed passively. A temperature above 38 °C  | In the HG, after stabilisation in the emergency room, a helmet device Frigicap® was applied  |
| Laurent I et al., JACC 2005                  | OHCA 61                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- control group</li> <li>- high-volume hemofiltration (HF) alone</li> <li>- HF combined with mild hypothermia (HT)</li> </ul>   | TT of 32°C was reached, the ice packs were removed and a fluid temperature of 30°C was used for the remaining HF time.<br>At the end of HF, mild therapeutic HT (32°C to 33°C) was maintained by external cooling for 16 h, then passive rewarming w  | In the HF group, the temperature of the replacement fluid was set at 37°C. In the HF HT group, the temperature of the fluid was set at 30°C (the lowest temperature allowed by the AK200U machine) and was decreased to 15°C by placing ice packs around the infusion line |
| Dankiewicz J et al., NEJM 2021               | OHCA 1850                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- targeted hypothermia at 33°C, followed by controlled rewarming,</li> <li>- targeted normothermia with early treatment of fever (body temperature, ≥37.8°C).</li> </ul>                  | Hypothermia group: target temperature of 33°C.<br>Normothermia group: temperature of 37.5°C or less.  | surface or intravascular temperature-management device   |
| Düring J et al., Critical Care (2022)        | OHCA 1850                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- TTM33</li> <li>- normothermia</li> </ul>  | Hypothermia: core body temperature of 33 °C, until 28 h after randomization, after which temperature was increased by 0.33 °C per hour.<br>Normothermia: Core body temperature was continuously monitored normothermia, and no active cooling or warming was provided unless the patient developed a core body temperature ≥ 37.8 °C, at which time active cooling to 37.5 °C was started | cold fluids and cooling devices (intravascular/body-surface/nasal/esophageal).   |
| Nielsen et al., NEJM 2013                    | OHCA 950 → 939                     | target body temperature of <ul style="list-style-type: none"> <li>- 33°C</li> <li>- 36°C.</li> </ul>   | TTM at 33°C versus 36°C   | use of ice-cold fluids, ice packs, and intravascular or surface temperature-management   |
| Castren M et al., Circulation. 2010;         | OHCA 194                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- standard care (ACLS alone), 96</li> <li>- ACLS+intra-arrest cooling with a RhinoChill device, 104</li> </ul>  | Time to target temperature of 34°C  | Transnasal Cooling Device (RhinoChill)   |



|  |  |  |   |   |
|--|--|--|---|---|
| Lascarrou JB et al., NEJM 2019                       | OHCA FROM NSR<br>584   | moderate therapeutic hypothermia (33°C during the first 24 hours) with targeted normothermia (37°C)                    | Hypothermia group, hypothermia at 33°C (with a window of $\pm 0.5^\circ\text{C}$ ) was induced and then maintained for 24 hours.<br>Normothermia group, body temperature was maintained at 36.5 to 37.5°C   | HG: active external cooling with a specific device, or active external cooling without a specific device  |
| Grejs et al., The American Journal of Medicine, 2017 | OHCA<br>161  | to targeted temperature management for 24 hours or 48 hours  | targeted temperature management at $33^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$   | endovascular and surface cooling systems  |
| Jacob et al., Resuscitation 2015                     | OHCA<br>171  | targeted temperature management at either $33^\circ\text{C}$ or $36^\circ\text{C}$                                     |   | surface cooling   |
| Kamarainen A et al., Acta Anaesthesiol Scand 2009;   | OHCA<br>43   | +4 °C Ringer's solution with a target temperature of $33^\circ\text{C}$ VS conventional fluid therapy.                 | target nasopharyngeal temperature was set at $33^\circ\text{C}$   | infusion of 14 1C Ringer's acetate  |
| Lilja G et al., Circulation 2015                     | OHCA<br>652  | targeted temperature management at either $33^\circ\text{C}$ or $36^\circ\text{C}$                                     | Target Temperature Management $33^\circ\text{C}$ versus $36^\circ\text{C}$ after Out-of-Hospital Cardiac Arrest   | use of ice-cold fluids, ice packs, and intravascular or surface temperature-management  |
| Scales DC, Resuscitation 2017                        | OHCA<br>585 patients<br>- prehospital cooling (n = 279)<br>- control (n = 306).                                    | prehospital cooling VS control   | target temperature of $32\text{--}34^\circ\text{C}$   | ice packs applied to their neck, axillae, and both groins and infusion of up to 2L of cold saline (0.9% sodium chloride solution at approximately $4^\circ\text{C}$ ) via a pressure infusion bag and standard intravenous line during transport to   |
| Le May M et al., JAMA 2021                           | OHCA<br>367  | moderate hypothermia ( $31^\circ\text{C}$ ), vs mild hypothermia ( $34^\circ\text{C}$ ),                               | moderate therapeutic hypothermia targeting a body temperature of $31^\circ\text{C}$ , compared with mild therapeutic hypothermia targeting a body temperature of $34^\circ\text{C}$ ,   | endovascular cooling catheter   |
| Lopez-de-Sa E et al., Circulation 2012               | OHCA<br>36   | Target temperature to $32^\circ\text{C}$ vs $34^\circ\text{C}$ .   | target temperature was maintained during 24 hours followed by 12 to 24 hours of controlled rewarming.   | All patients were cooled on admission with the intravenous infusion of $8^\circ\text{C}$ cold saline at a rate of 1000 mL/h followed by the implantation of the Icy 9.3F 38-cm catheter (ZOLL Medical Corporation, Chelmsford, MA) placed in the inferior vena cava through a femoral vein connected to the Thermogard XP Temperature Management System (ZOLL Medical Corporation). |
| Lopez-de-Sa E et al., ICM 2018                       | OHCA<br>150 $\rightarrow$ $32^\circ\text{C}$ (n = 52), $33^\circ\text{C}$ (n = 49) or $34^\circ\text{C}$ (n = 49). | Target temperature $32^\circ\text{C}$ vs $33^\circ\text{C}$ vs $34^\circ\text{C}$                                      | TTM at $32^\circ\text{C}$ , $33^\circ\text{C}$ or $34^\circ\text{C}$ for 24 h,  | via endovascular cooling devices  |
| Wolfrum S et al., Circulation. 2022                  | OHCA<br>249 patients were randomized: 126 were assigned to hypothermic temperature control and 123 to normothermia | hypothermic temperature control with a target temperature of $32^\circ\text{C}$ vs $34^\circ\text{C}$ or normothermia. | in patients assigned to the hypothermic temperature control group, mild therapeutic hypothermia with a target temperature of $32^\circ\text{C}$ to $34^\circ\text{C}$ was induced, and maintained for 24 hours followed by slow rewarming at a rate of $0.25^\circ\text{C}/\text{h}$ to achieve a targeted temperature of $37.5^\circ\text{C}$ in patients assigned to normothermia, no active temperature management was recommended by the study protocol; however, per study protocol, it was strongly recommended to avoid fever (temperature $>37.5^\circ\text{C}$ ) | cooling was initiated by cold fluids or cool packs. Further cooling was maintained using an intravascular cooling catheter or a closed-loop surface device  |

# CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| Damian MS et al.,<br>Circulation, 2004   | OHCA<br>49   | hypothermia plus CoQ10 or hypothermia plus placebo after CPR.  | Cooling started on admission aiming at a core temperature between 35° and 36°C. Rewarming at a rate of 0.2°C/h began after 24 hours, or earlier if hemodynamic instability or cardiac dysrhythmia were attributed to hypothermia, but temperatures were kept strictly below 37° in all cases.                        | cooling mattress   |
| Debaty G et al.,<br>ICM 2014             | OHCA<br>245; 123 in the IATH group and 122 in the hospital-cooling group.                | infusion of cold saline and external cooling during cardiac arrest (IATH group) vs TH started after hospital admission (hospital-cooling group).   | In the IATH group, core temperature was maintained between 32 and 34. Cooling was induced at a maximum rate with a target temperature of 32–34 °C. In both groups, the target temperature was maintained for 24 h, and a controlled rewarming phase was started at a set rate of 0.3–0.5 °C per hour to reach 37 °C. | IATH patients received an infusion of up to 2,000 mL of ice-cold 0.9 % saline solution at 100 mL/min during cardiac arrest by use of a standard infusion set and a pressure bag inflated to 300 mm Hg. Surface cooling was also induced using gel pads TH was either maintained (IATH group) or induced (hospital cooling group) using cold saline infusion, cooling mattress, cold air circulation and/or extra corporeal life support if needed for hemodynamic support. |
| Frydland M ET AL.,<br>Resuscitation 2015 | OHCA from NSR<br>170; TTM33, n = 96) or 36 °C (TTM36, n = 82                             | targeted temperature management at either 33 °C or 36 °C   | Target Temperature Management 33°C versus 36°C after Out-of-Hospital Cardiac Arrest  | use of ice-cold fluids, ice packs, and intravascular or surface temperature-management   |
| Koreny M et al.,<br>Resuscitation 2009   | OHCA<br>cooling, n = 55; controls, n = 56  | Therapeutic hypothermia (target temperature, 32°C to 34°C, measured in the bladder) over a period of 24 hours VS standard treatment with normothermia.   | Target bladder temperature within 4 hours after the ROSC the temperature was maintained at 32°C to 34°C for 24 hours from the start of cooling, followed by passive rewarming  | Those randomly assigned to the hypothermia group were cooled to a target temperature of 32°C to 34°C with the use of an external cooling device  |
| Lee BK et al.,<br>PLoS ONE 2018          | OHCA<br>81   | continuous infusion of NMB vs an infusion with saline placebo in comatose OHCA survivors treated with TTM after ROSC   |  |  |
| Nordberg P et al.,<br>JAMA 2019          | OHCA<br>677  | trans-nasal evaporative intra-arrest cooling vs standard care.   | The target core temperature for all patients was 33°C± 1°C and the duration of hypothermia was 24 hours. The rewarming rate was 0.2°C to 0.5°C per hour. Temperature control to avoid fever was recommended for 72 hours.  | For patients randomized to the intervention group, intra-arrest trans-nasal evaporative cooling was initiated. Patients in both study groups received systemic hypothermia   |
| Ruijter BJ et al.,<br>NEJM 2022          | OHCA<br>172 → 88 assigned to the antiseizure-treatment group and 84 to the control group | stepwise strategy of antiseizure medications to suppress this activity for at least 48 consecutive hours plus standard care (antiseizure-treatment group) VS standard care alone (control group) | standard care included targeted temperature management in both groups. Targeted temperature management at 33°C or 33–36°C  | Undefined  |
| Harmon et al.<br>Resuscitation 2018      | Unconscious survivors of cardiac arrest 576  | 576 patients from 24 centers   | TTM-protocol was 36h, to either 33C or 36C.  | After 28 h, patients were gradually rewarmed to 37 °C at a maximum speed of 0.5 °C per hour.   |
| Takeda et al.<br>Resuscitation 2014      | Witnessed non traumatic cardiac arrest patients =108                                     | Standard care (n=53) vs pharyngeal cooling (n=55)  | 35.3 ± 1.0 °C, control group vs. 34.5 ± 1.1 °C, pharyngeal cooling group   | Perfusing physiological saline into pharyngeal cuff for 120min (5 C)   |



|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| Tahara Y ET AL.,<br>Circ Rep 2021           | OHCA<br>185                                    | 12-24 vs. 36 h of cooling in patients with cardiac arrest who received TTM   | Mild hypothermia (34°C) was maintained for 12-24 or 36 h based on group assignment. Rewarming was conducted slowly and gradually and took at least 24 h. | surface cooling with a cooling device and self-adhesive, hydrogel-coated pads (Arctic Sun 2000; Medivance, Louisville, KY, USA); (2) blood cooling using an endovascular cooling device (CoolGard 3000; Alsius, Irvine, CA, USA); and (3) VA-ECMO with a heat exchanger unit |
| Jeppesen AN ET AL.,<br>RESUSCITATION 2017   | OHCA<br>82                                     | standard(24 h) or prolonged (48 h) duration of TTM at 33 ± 1°C.  | TTM at 33 ± 1°C. The patients were subsequently rewarmed at a rate of 0.5°C/hour until normothermia (37°C) was reached                                   | Patients were protocolised to receive 30 ml/kg 4°C isotonic saline either at the pre-hospital setting or upon admission. Cooling was continued either by intravascular cooling or surface cooling  |
| Jeppesen AN ET AL.,<br>PLATLET 2017         | OHCA<br>82                                     | standard(24 h) or prolonged (48 h) duration of TTM at 33 ± 1°C.  | TTM at 33 ± 1°C. The patients were subsequently rewarmed at a rate of 0.5°C/hour until normothermia (37°C) was reached                                   | Patients were protocolised to receive 30 ml/kg 4°C isotonic saline either at the pre-hospital setting or upon admission. Cooling was continued either by intravascular cooling or surface cooling  |
| Haugaard ET AL.,<br>Scand J Immunol. 2018;  | OHCA<br>82                                     | standard duration of targeted temperature management (24 hours) or prolonged targeted temperature management (48 hours) at 33 ± 1°C  | TTM at 33 ± 1°C. The patients were subsequently rewarmed at a rate of 0.5°C/hour until normothermia (37°C) was reached                                   | Patients were protocolised to receive 30 ml/kg 4°C isotonic saline either at the pre-hospital setting or upon admission. Cooling was continued either by intravascular cooling or surface cooling  |
| Storm et al.<br>Clin Res Cardiol 2008       | OHCA<br>20                                     | Hypothermia cap were applied around the head in order to induce hypothermia  | Before application 35.5C after Tympanic temperature = 34.4   | Hypothermia cup stored in a mobile refrigerator -5C  |
| Marynard et al. J Am<br>Heart Assoc. 2015   | 508 → 373                                      | Hypothermia=259<br>Control=249   |  |  |
| Lascarrou et al.<br>Critical care<br>2021   | 50 patients coma after shockable OHCA          | Rewarming 0.50C/h vs rewarming 0.25C/h   | TTM 33C with closed loop device monitored by esophageal probe.   | Closed loop device   |
| Kirkegaard Jama 2017                        | 355 >351 patients                              | TTM (33 C +/-1) for 48h vs 24h   | TTM at 33C   | Invasive cooling with an intravascular catheter was the most common cooling method   |
| Kim et al.<br>Jama 2022                     | 1359 patients (583 with VF and 776 without VF) | decreased mean core temperature by 1.20°C in patients with VF vs by 1.30°C in patients without VF by hospital arrival and reduced the time to achieve a temperature of less than 34°C by about 1 hour compared with the control group. | TTM < 34C  | with an infusion of up to 2 L of 4°C normal saline   |
| Kim et al.<br>Circulation 2022              | 125 patients                                   | Mean temperature decrease 1.24 +/- vs mean temperature increase of 0.10 +/-0.94C   | Esophageal temperature >=34  | The saline was infused through a peripheral intravenous line, 18-gauge or larger, using a pressurebag inflated to 300 mm Hg.   |
| Heard et al resuscitation<br>2010           | 64 patients                                    | Standard post-resuscitative care inducing hypothermia using cooling blankets and ice (n = 30) or the Arctic Sun (n = 34).  | Mild hypothermia 32-34C  | cooling blankets and ice (n = 30) or the Arctic Sun (n = 34).  |
| Deye et al Resuscitation<br>Science<br>2022 | OHCA<br>400                                    | Patients were randomized between 2 cooling strategies: endovascular femoral devices or basic external cooling using fans, a homemade tent, and ice packs   | Target temperature 33C   | Endovascular or basic external cooling agents  |

# CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

|   |   |  |   |  |
|---|---|--|---|--|
| Bernard et al. Circulation 2016                                 | OHCA<br>1198  | - therapeutic hypothermia during CPR (618)<br>- standard prehospital care (580).   | TT<34.5 C   | a mean (SD) of 1193 (647) mL cold saline.  |
| Bernard et al. Circulation 2010                                 | OHCA<br>234 patients  | paramedic cooling (118 patients) or hospital cooling (116 patients).   | MTT<33 C  | rapid infusion of 2 L of ice-cold lactated Ringer's solution or cooling after hospital admission.  |
| Arola et al. CCM 2013   | OHCA<br>36  | mild therapeutic hypothermia group, n = 17 vs Xenon + mild therapeutic hypothermia group, n = 16   | target temperature of 33°C  | The patients were cooled with an invasive intravascular temperature management device  |
| Arola et al. Journal of the American college of cardiology 2017 | OHCA<br>110   | inhaled xenon (40% end-tidal concentration) combined with hypothermia (33_C) for 24 h (n 55; xenon group) or hypothermia treatment alone n 55; control group   | to target a core temperature of 33_C, which was maintained for 24 h.  | The patients were cooled with an invasive intravascular temperature management device, the Alsius CoolGard 3000 thermal regulation system  |
| Bernard et al. Crit Care Med 2012                               | cardiac arrest with an initial cardiac rhythm of asystole or pulseless electrical activity<br>163 | pre-hospital cooling using a rapid infusion of up to two litres ice-cold Hart-mann's solution (82 patients) or cooling after hospital admission (81 patients). | TT =32-34 C   | 1500 ml of ice-cold fluid.   |
| Saraste et al. Critical Care Explorations 2021                  | OHCA<br>110 patients  | inhaled xenon combined with hypothermia (33°C) for 24 hours vs hypothermia treatment alone.  | TT=33 C   | The patients were cooled with an invasive intravascular temperature management device  |
| Rittenberg et al. Resuscitation 2021                            | 8 healthy subjects  | Glycopyrrolate bolus prior to cooling vs tritlated glucopyrrolate bolus every 3 minutes vs no glycopyrrolate   | Lowest temperature =33.6C   | To induce cooling, we infused 20 ml/kg 40C normal saline IV via a pressure bag (approximately 10 min/L) through an 18g or 20g IV catheter in the antecubital fossa and adhesive cooling pads   |
| Laitio et al. Jama 2022   | 110 patients  | - inhaled xenon combined with hypothermia (33°C) for 24 hours (n = 55)<br>- hypothermia alone (n = 55).  | The target core temperature is 33-34 °C. MHT is defined as the time of maintaining target core temperature (TCT), which in this study is 24 hours.  | Hypothermia is induced with cold intravenous fluids and with endovascular cooling device. The target core temperature will be maintained for 24 hours. Thereafter, 0.5 °C / hour rewarming of the patients is allowed to a temperature of 36,5-37,0 °C, which will be maintained until the time of extubation or successful weaning from the respirator. In endovascular cooling system (e.g. CoolGard 3000TM, Alsius Co), temperature controlled saline circulates within a balloons in a closed loop; the cooling of the blood takes place by contact with the balloon membrane (MicrothermTM, Alsius Co). The CoolCard 3000 can cool at a rate between 0.5 – 1.5 °C per hour depending on the endovascular catheter used (IcyTM or Cool LineTM catheter). Core temperature is measured with probes placed in oesophagus and in urinary bladder. |
| Authors<br>Journal<br>Year                                      | Study population<br>Number of patients<br>(n)   | Study groups   | Definition of TC  | Method   |
| Stöckl M, et al. Resuscitation 2017                             | ROSC after OHCA<br>n = 63   | - continuous-NMB (32): continuous administration of rocuronium<br>- bolus-NMB (31): continuous administration saline + bolus of rocuronium if demanded         | «current resuscitation guidelines recommend to maintain a constant target temperature between 32°C and 36°C...<br>Core body temperature had to be equal or above 35°C at hospital admission<br>Cooling rate was set to maximum until the target core temperature measured in the oesophagus of 33°C was reached. The cooling period lasted 24 hours from initiation of cooling until the start of rewarming. Then rewarming was performed with a rate of 0.4°C/h until a core temperature of 36°C was reached.» | ALL: endovascular approach with the cooling catheter advanced into the inferior vena cava via femoral puncture (Thermogard XP®, Quattro catheter; Zoll Medical Corporation, USA).  |



|   |                           |   |  |   |
|---|---------------------------|---|--|---|
| Lee BK, et al.<br>Plos ONE<br>2018  | ROSC after OHCA<br>n = 81 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- NMB (38→34): continuous administration of rocuronium (bolus 0.6 mg/kg, then 0.3-0.6 mg/kg/h) + boluses if demanded</li> <li>- Placebo (isotonic saline) (43→37): continuous administration saline + bolus of rocuronium if intractable shivering/asynchrony</li> </ul> | Eligible subjects underwent TTM with a target temperature of either 33°C or 36°C and were enrolled within 6 hours of ROSC...<br><br>Two subjects in the NMB group and four subjects in the placebo group were treated at a target temperature of 36°C. | NO DATA   |
| Moskowitz A, et al.<br>J Am Heart Assoc<br>2020                                       | ROSC after CA<br>n = 83   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- continuous-NMB (37): 1 mg/kg rocuronium bolus followed by continuous infusion for 24 h</li> <li>- usual care (43): 100 ml infusion of saline</li> </ul>  | TTM between 32°C and 36°C.   | post-cardiac arrest care and neuroprognostication protocols were not standardized across participating hospitals,   |
| Kwon WY et al<br>Resuscitation<br>2021  | OHCA<br>57                | 36°C<br>33°C<br>PO: difference in the rSO <sub>2</sub> level at 72 h<br>SO: difference in serial rSO <sub>2</sub> levels for 72 hours of TTM  | provided TTM within 1 hour after ROSC. For TTM, patients were cooled and maintained at an oesophageal temperature of either 36°C or 33°C for 24 hours, rewarmed at a rate of 0.25°C/hour, and then maintained at <37.5°C until 72 hours                | external cooling device (Artic Sun Temperature Management System, Bard, Murray Hill, NJ).   |
| Grejs AM et al.<br>Resuscitation<br>2017  | OHCA<br>105               | LV Myocardial fx<br>24H33°C: 50<br>48H33°C: 55  | target temperature of 33 ± 1°C   | endovascular cooling (ICY®catheter, Thermogard XP, Zoll,US) or surface cooling (Allon CureWrap®, CritiCool, MTRE, Israel). Both systems provided core temperature feedback from bladdercatheter à demeure (CovidienTM, Ireland). The therapy was con-tinued for 24 h or 48 h according to randomisation. Therapy wasfollowed by rewarming at a rate of 0.5°C/h. |
| Grand J, et al.<br>European Heart<br>Journal: Acute<br>Cardiovascular<br>Care<br>2020 | OHCA<br>50                | MAP65<br>MAP72  | TTM at 36°C for 24 h, rewarming, fever control was continued for at least 72 h post-ROSC   | automated feedback device a rewarming period was commenced with a maximum rate of 0.5°C/h, and sedation was stopped at 37°C.  |

## ALLEGATO 4 - MATERIALI SUPPLEMENTARI

**Tabella 1- Use of targeted temperature management at 32–34 °C.**

| Study                 | Main inclusion criteria                   | Patients | Intervention                        | Control   | Risk of bias |
|-----------------------|---|----------|-------------------------------------|---|--------------|
| Hachimi-Idrissi, 2001 | OHCA, non-shockable rhythm                | 30       | TTM, 34 °C, 4 hours                 | No TTM, < 38 °C with acetaminophen              | Intermediate |
| Callaway, 2002        | OHCA                                      | 22       | TTM intra-arrest, 34 °C, until ROSC | No TTM  | High         |
| HACA, 2002            | OHCA or IHCA, shockable rhythm, witnessed | 275      | TTM, 32–34 °C, 24 hours             | No TTM, "normothermia" without further details  | Intermediate |
| Bernard, 2002         | OHCA, VF                                  | 77       | TTM, 33 °C, 12 hours                | No TTM, 37 °C without further details           | High         |
| Zhang, 2005           | Cardiac arrest                            | 16       | TTM, 33 °C, 72 hours                | No TTM  | High         |
| Laurent, 2005b        | OHCA                                      | 42       | TTM, 32–33 °C, 16 hours             | No TTM  | Intermediate |
| Hachimi-Idrissi, 2005 | OHCA, non-shockable rhythm                | 33       | TTM, 33 °C, 4 hours                 | No TTM, 37 °C without further details           | Intermediate |
| Hachimi-Idrissi, 2005 | OHCA, shockable rhythm, witnessed         | 28       | TTM, 33 °C, 24 hours                | No TTM, 37 °C without further details           | Intermediate |
| Lascarrou, 2019       | OHCA or IHCA, non-shockable rhythm        | 584      | TTM, 33 °C, 24 hours                | TTM 36.5–37.5°C <sup>d,e</sup>                  | Intermediate |
| Dankiewicz, 2021      | OHCA                                      | 1861     | TTM, 33 °C, 28 hours                | Only TTM if > 37.8 °C, then 37.5°C <sup>d</sup> | Intermediate |
| Wolfrum, 2022         | ICHA                                      | 249      | TTM, 32–34°C, 24 hours              | No TTM, avoid fever (T>37,5°C)                  | High         |

TTM: Targeted temperature management, OHCA: out-of-hospital cardiac arrest, IHCA: in-hospital cardiac arrest, NR: not reported, VF: ventricular fibrillation, ROSC: return of spontaneous circulation, HACA: "Hypothermia after Cardiac Arrest"

<sup>a</sup> Cooling was initiated in the pre-hospital setting.

<sup>b</sup> The trial included three groups. Here we focus on the two groups that received hemofiltration.

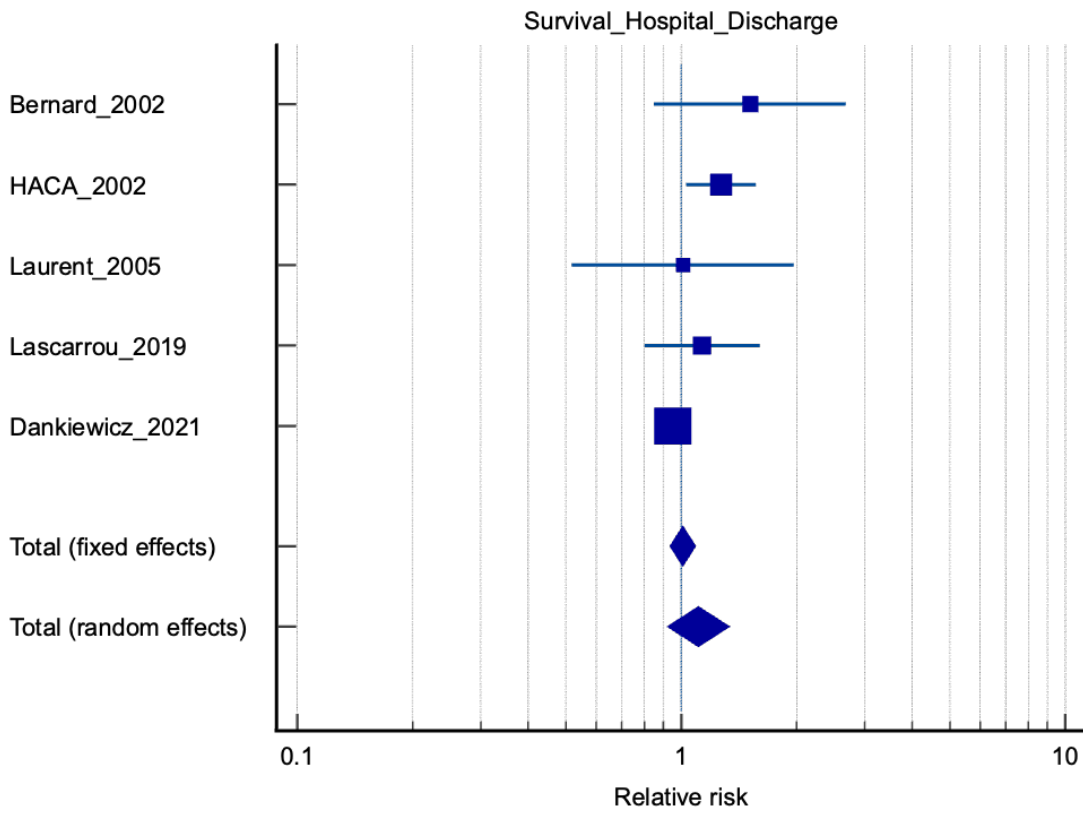
<sup>c</sup> Detailed bias assessment is provided in eTable 4.

<sup>d</sup> Approximately half of the patients received cooling using a dedicated device.

<sup>e</sup> Patients were actively warned if they were < 36.5 °C.

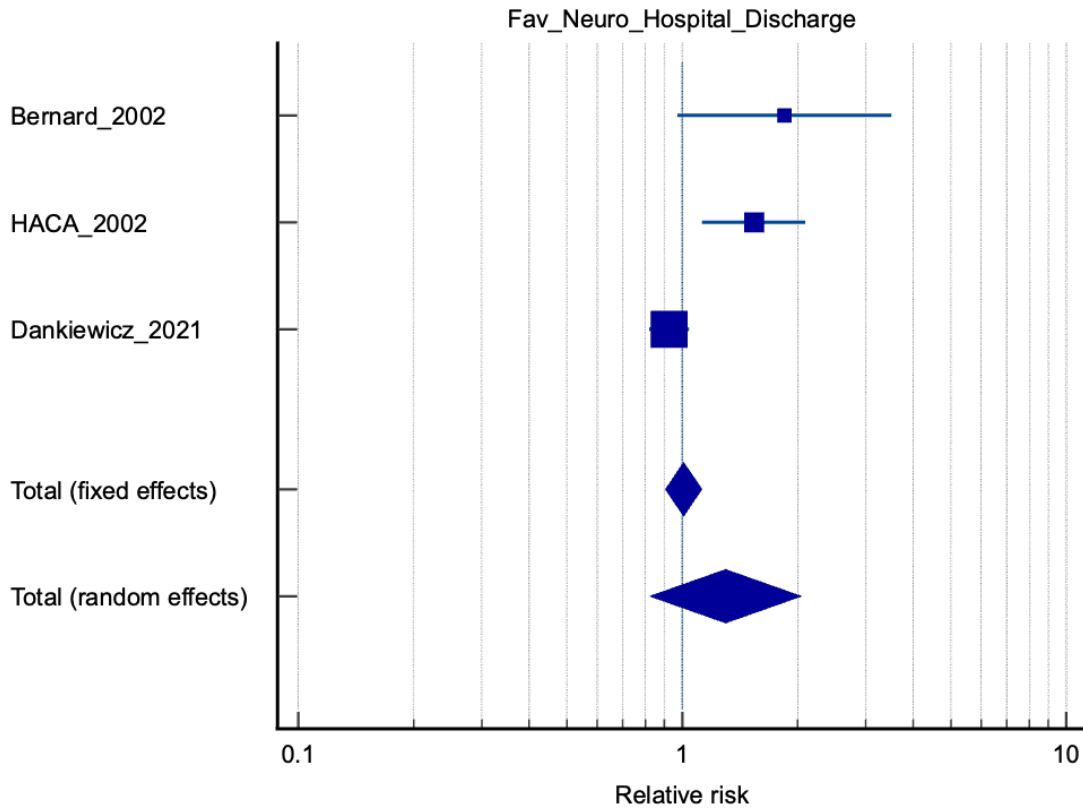


**Figura 1**



| STUDY                  | TC       | CONTROL  | RR    | 95% CI         |
|------------------------|----------|----------|-------|----------------|
| Bernard_2002           | 21/43    | 11/34    | 1.510 | 0.850 to 2.681 |
| HACA_2002              | 87/137   | 69/138   | 1.270 | 1.030 to 1.566 |
| Laurent_2005           | 10/22    | 9/20     | 1.010 | 0.519 to 1.967 |
| Lascarrou_2019         | 56/294   | 50/297   | 1.131 | 0.801 to 1.599 |
| Dankiewicz_2021        | 488/930  | 514/931  | 0.950 | 0.874 to 1.034 |
| Total (fixed effects)  | 662/1426 | 653/1420 | 1.009 | 0.935 to 1.089 |
| Total (random effects) | 662/1426 | 653/1420 | 1.108 | 0.921 to 1.334 |

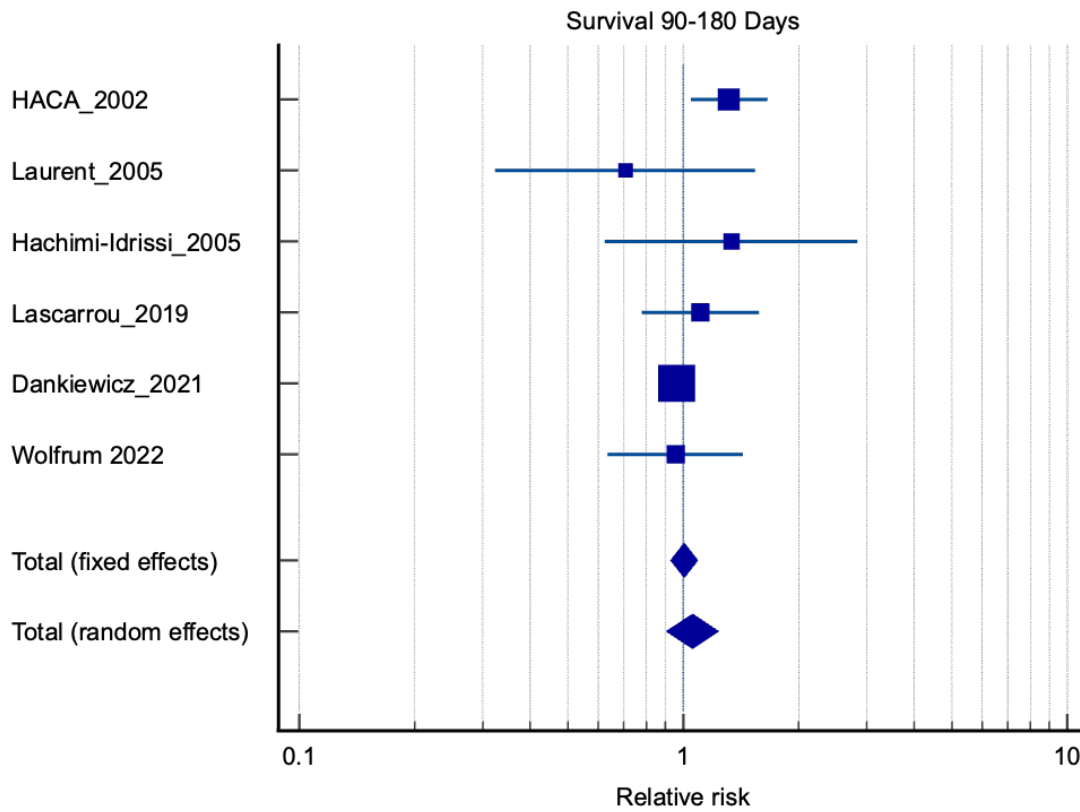
Figura 2



| STUDY                  | TC       | CONTROLS | RR    | 95% CI         |
|------------------------|----------|----------|-------|----------------|
| Bernard_2002           | 21/43    | 9/34     | 1.845 | 0.974 to 3.493 |
| HACA_2002              | 64/136   | 42/137   | 1.535 | 1.127 to 2.090 |
| Dankiewicz_2021        | 332/899  | 356/890  | 0.923 | 0.821 to 1.038 |
| Total (fixed effects)  | 417/1078 | 407/1061 | 1.008 | 0.905 to 1.123 |
| Total (random effects) | 417/1078 | 407/1061 | 1.297 | 0.827 to 2.034 |

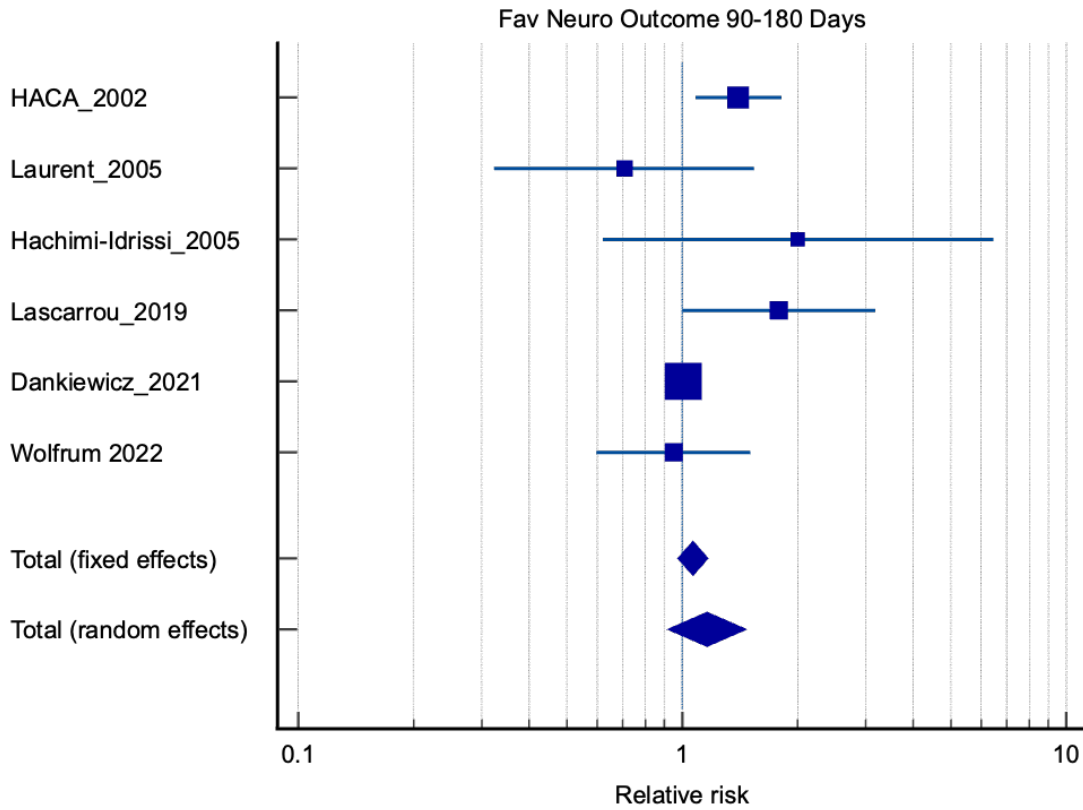


**Figura 3**



| STUDY                  | TC       | CONTROL  | RR    | 95% CI         |
|------------------------|----------|----------|-------|----------------|
| HACA_2002              | 81/137   | 62/138   | 1.316 | 1.044 to 1.658 |
| Laurent_2005           | 7/22     | 9/20     | 0.707 | 0.324 to 1.543 |
| Hachimi-Idrissi_2005   | 8/14     | 6/14     | 1.333 | 0.626 to 2.840 |
| Lascarrou_2019         | 53/284   | 50/297   | 1.109 | 0.781 to 1.574 |
| Dankiewicz_2021        | 460/925  | 479/925  | 0.960 | 0.878 to 1.051 |
| Wolfrum 2022           | 33/120   | 34/118   | 0.954 | 0.636 to 1.432 |
| Total (fixed effects)  | 642/1502 | 640/1512 | 1.005 | 0.928 to 1.089 |
| Total (random effects) | 642/1502 | 640/1512 | 1.057 | 0.906 to 1.233 |

Figura 4



| STUDY                  | TC       | CONTROLS | RR    | 95% CI         |
|------------------------|----------|----------|-------|----------------|
| HACA_2002              | 75/136   | 54/137   | 1.399 | 1.082 to 1.809 |
| Laurent_2005           | 7/22     | 9/20     | 0.707 | 0.324 to 1.543 |
| Hachimi-Idrissi_2005   | 6/14     | 3/14     | 2.000 | 0.620 to 6.453 |
| Lascarrou_2019         | 29/284   | 17/297   | 1.784 | 1.003 to 3.174 |
| Dankiewicz_2021        | 423/918  | 418/911  | 1.004 | 0.909 to 1.109 |
| Wolfrum 2022           | 27/120   | 28/118   | 0.948 | 0.596 to 1.507 |
| Total (fixed effects)  | 567/1494 | 529/1497 | 1.066 | 0.975 to 1.166 |
| Total (random effects) | 567/1494 | 529/1497 | 1.160 | 0.918 to 1.466 |

**Tabella 2****Strategia di ricerca: 318 studi identificati, 11 studi randomizzati selezionati ed inclusi**

| <b>AUTHORS JOURNAL YEAR</b>            | <b>STUDY POPULATION NUMBER OF PATIENTS (N)</b> | <b>STUDY GROUPS</b>                   | <b>OUTCOMES</b>  | <b>RESULTS</b>   |
|--|--|---------------------------------------|--|--|
| Bernard N Engl J Med 2002              | OHCA VF 77                                     | 1) 33 degrees C<br>2) <38 degrees C   | Survival with good neurological outcome; Hospital mortality    | Treatment with moderate hypothermia improved survival with favourable neurological outcome   |
| Dankiewicz (TTM2) N Engl J Med 2021    | OHCA Any rhythm 1861                           | 1) 33 degrees C<br>2) <37.8 degrees C | Survival with good neurological outcome; mortality at 6 months | No difference between groups   |
| HACA N Engl J Med 2002                 | OHCA VF/VT 275                                 | 1) 34 degrees C<br>2) <38 degrees C   | Survival with good neurological outcome; Hospital mortality    | Therapeutic mild hypothermia increased the rate of a favorable neurologic outcome and reduced mortality  |
| Hachimi-Idrissi Resuscitation 2001     | OHCA Asystole/ PEA 30                          | 1) 34 degrees C<br>2) <38 degrees C   | Survival with good neurological outcome; Hospital mortality    | No difference between groups   |
| Lascarrou (HYPERION) N Engl J Med 2019 | OHCA/IHCA Asystole/ PEA 422                    | 1) 33 degrees C<br>2) 37 degrees C    | Survival with good neurological outcome; Hospital mortality    | Moderate therapeutic hypothermia at 33°C for 24 hours led to a higher percentage of patients who survived with a favorable neurologic outcome at day 90 than was observed with targeted normothermia |
| Laurent J Am Coll Cardiol 2005         | OHCA VF/ Asystole 61                           | 1) 32 degrees C<br>2) <38 degrees C   | Survival with good neurological outcome; Hospital mortality    | No difference between groups   |
| Le May (CAPITAL CHILL) JAMA 2021       | OHCA Any rhythm 367                            | 1) 31 degrees C<br>2) 34 degrees C    | Survival with good neurological outcome; mortality at 6 months | No difference between groups   |

## CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

|  |                            |   |   |   |
|--|----------------------------|---|---|---|
| Lopez-de-Sa<br>Circulation<br>2012                     | OHCA VF/VT/<br>Asystole 36 | 1) 32 degrees C<br>2) 34 degrees C                    | Survival with<br>good neurological<br>outcome; mortality at<br>6 months     | The findings of this<br>pilot trial suggest<br>that a cooling<br>target of 32°C may<br>improve outcomes<br>of OHCA secondary<br>to ventricular<br>fibrillation or<br>pulseless ventricular<br>tachycardia |
| Lopez-de-Sa<br>(FROST-I) Intensive<br>Care Med<br>2018 | OHCA VF/VT 150             | 1) 32 degrees C<br>2) 33 degrees C 3) 34<br>degrees C | Survival with<br>good neurological<br>outcome; mortality at<br>90 days      | No difference<br>between groups   |
| Nielsen (TTM) N Engl<br>J Med<br>2013                  | OHCA Any rhythm<br>939     | 1) 33 degrees C<br>2) 36 degrees C                    | Survival with<br>good neurological<br>outcome; Hospital<br>mortality        | No difference<br>between groups   |
| Wolfrum Circulation<br>2022                            | IHCA Any rhythm 249        | 1) 32-34°C<br>2) <38 degrees C                        | Mortality at 180<br>days; Favourable<br>neurological outcome<br>at 180 days | No difference<br>between groups   |



Tabella 3

| STUDY              | TYPE OF STUDY/<br>NUMBER PTS  | TYPE OF CA<br>INTERVENTION   | MAIN OUTCOME   | CONCLUSION  |
|--------------------|---|--|--|---|
| Nielsen<br>2013    | Randomized,<br>assessor blind<br><br>939 patients   | 33 vs 36 for 36 h<br>approx followed,<br>if unconscious, by<br>fever prevention<br>(below 37.5°C) until<br>72 hours after the<br>cardiac arrest, with<br>the use of fever-<br>control measures at<br>the discretion of the<br>sites.   | Primary: all-cause<br>mortality at end of<br>trial<br><br>Secondary:<br>composite of poor<br>neurologic function<br>or death at 6 months | no difference in primary and<br>secondary outcomes. Fever (h<br>of T>38 – median [IQR]) was<br>0 [0-1] on day 3 and 0 [0-3]<br>on day 4 with no difference<br>between groups.<br><br>feedback-controlled device<br>mandatory for trial<br>participation   |
| Dankiewicz<br>2021 | International open-<br>label trial with<br>blinded assessment<br>of outcomes<br><br>1850 patients | 33°C or targeted<br>normothermia with<br>early treatment<br>of fever (body<br>temperature,<br>≥37.8°C) for 40 h.<br>After the<br>intervention period, a<br>normothermic target<br>(36.5°C to 37.7°C)<br>was maintained<br>until 72 hours after<br>randomization<br>in patients who<br>remained sedated or<br>comatose. | Primary: death<br>from any cause at 6<br>months.<br><br>Secondary: functional<br>outcome at 6 months<br>(mRS)                            | No difference in primary &<br>secondary outcome.<br><br>Fever prevention: 46% in<br>the normothermia group<br>received cooling with<br>a device (69% surface<br>and 31% intravascular)<br>due to failure of fever<br>prevention with conservative<br>(exposure, lowering of the<br>ambient temperature) and<br>pharmacologic measures<br>(anti-pyretics).<br><br>Percentage of patients with<br>T >37.7 in the first 72 h was<br>higher in the normothermia<br>group (no statistics available<br>Fig S5). Highest body temp<br>form day 3 to 7 was not<br>different between groups (Fig<br>S6). |

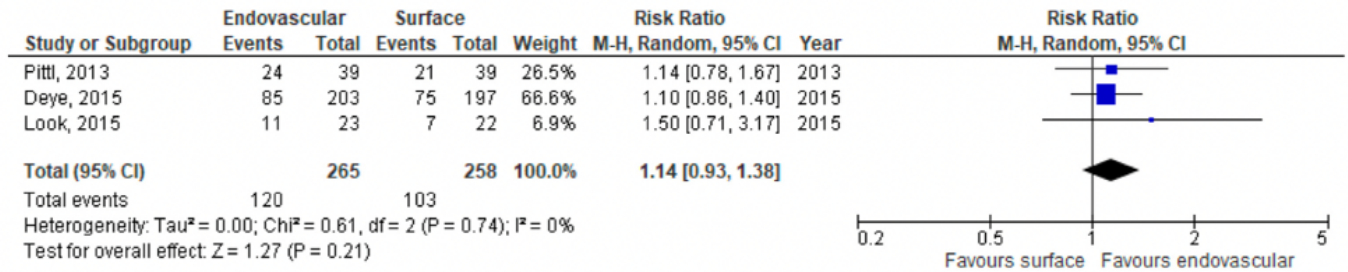
Tabella 4. Adapted from

| Table 4 – Methods and duration of targeted temperature management at 32–34 °C. |                           |                         |          |                              |                                |                           |
|--|---------------------------|-------------------------|----------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Study  | Time of patient inclusion | Main inclusion criteria | Patients | Intervention <sup>a</sup>    | Control <sup>a</sup>           | Risk of bias <sup>d</sup> |
| <b>Method</b>  |                           |                         |          |                              |                                |                           |
| Heard, 2010 <sup>72</sup>  | 2004–2007                 | OHCA                    | 64       | Cooling pads                 | Cooling blankets + ice packs   | Intermediate              |
| Rana, 2011 <sup>73</sup>   | NR                        | OHCA                    | 50       | Cooling sleeves <sup>b</sup> | Cold IV fluid + ice/cold packs | Intermediate              |
| Pittl, 2013 <sup>44</sup>  | 2008–2009                 | OHCA or IHCA            | 80       | Endovascular cooling         | Cooling pads                   | Intermediate              |
| Islam, 2015 <sup>74</sup>  | 2013–2014                 | OHCA                    | 74       | Intranasal                   | cooling + cooling blanket      | Cooling blanket           |
| Intermediate   |                           |                         |          |                              |                                |                           |
| Li, 2015 <sup>75</sup>   | 2011–2013                 | OHCA                    | 45       | Cold IV saline               | Ice packs                      | High                      |
| Deye, 2015 <sup>45</sup>   | 2006–2009                 | OHCA                    | 400      | Endovascular cooling         | Fans, ice packs                | Intermediate              |
| Look, 2018 <sup>46</sup>   | 2008–2014                 | OHCA or IHCA            | 45       | Endovascular cooling         | Cooling pads                   | Intermediate              |
| <b>Duration</b>  |                           |                         |          |                              |                                |                           |
| Kirkegaard, 2017 <sup>16c</sup>  | 2017                      | OHCA                    | 355      | 48 hours                     | 24 hours                       | Intermediate              |

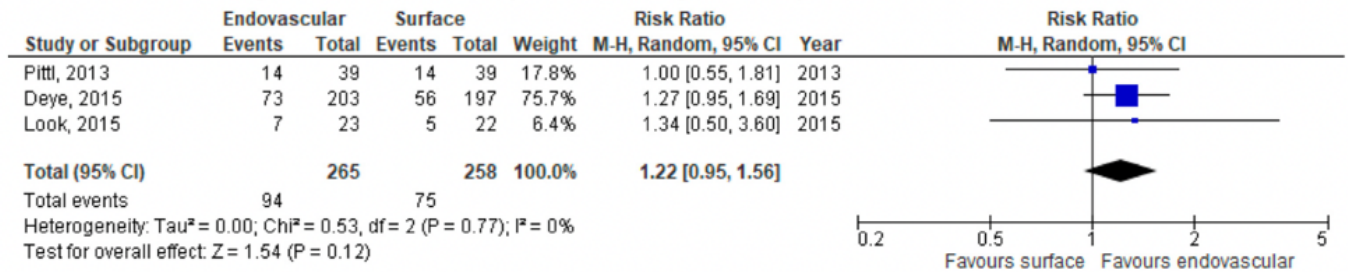
OHCA: out-of-hospital cardiac arrest, IHCA: in-hospital cardiac arrest, NR: not reported, IV: intravenous.  
<sup>a</sup>All studies used TTM with a target temperature within the range 32–34 °C for 24 hours unless noted otherwise.  
<sup>b</sup>Two interventional groups were included (0.35 or 0.7 m<sup>2</sup> surface area of colling sleeves).  
<sup>c</sup>Both invasive and noninvasive methods of cooling were used in both groups.  
<sup>d</sup>Detailed bias assessment is provided in eTable 27.

Figura 5

Survival to hospital discharge/28 days



Favorable neurologic outcome at hospital discharge/28 days





**Tabella 5**

| STUDY           | TYPE OF STUDY/<br>NUMBER PTS  | TYPE OF CA  | MAIN OUTCOME   | CONCLUSION  |
|-----------------|---|---|--|---|
| Takeda 2014     | Multicentre, randomized, controlled. Witnessed non-traumatic cardiac arrest patients (n = 108)                              | Standard care with or without pharyngeal cooling. before or shortly after ROSC 2 h of pharyngeal cooling were used to boost induction along with standard care practice (infusion of cold fluid, ice pack, body surface cooling, or ECMO) | significant decrease in tympanic T at 40 min after arrival (P = 0.02) with a maximum difference between the groups at 120 min (32.9 ± 1.2 °C, pharyngeal cooling group vs. 34.1 ± 1.3 °C, control group; P < 0.001). No difference in mechanical, local or systemic adverse events reported, with the exception of a lower rate of thrombocytopenia in the pharyngeal group. | Initiation of pharyngeal cooling before or immediately after the return of spontaneous circulation is safe and feasible. Pharyngeal cooling can rapidly decrease tympanic temperature without adverse effects   |
| Scales 2017     | Pragmatic RCT on preH cooling 585 patients  | prehospital cooling (surface ice packs, cold saline infusion, wristband reminders) initiated 5 min after ROSC versus usual resuscitation and transport.   | Primary: rate of 'successful TTM' (33°C target T within 6h); secondary: rates of applying TTM in hospital, survival with good neurological outcome, pulmonary edema in emergency department, and re-arrest during transport.   | No increase in rates of 'successful TTM', good neurological outcome, re-arrest during transport. But:<br>-increased rates of applying TTM in hospital (68% vs 56%; RR, 1.21; 95%CI 1.07–1.37; p = 0.003).<br>-decreased incidence of pulmonary edema in ED (12% vs 18%; RR, 0.66; 95%CI 0.44–0.99; p = 0.04)  |
| Kämäräinen 2009 | Randomized controlled trial on pre-hospital cooling in a physician-staffed helicopter emergency medical service 37 patients | Pre-H cooling with +4°C Ringer's solution with a target temperature of 33°C or conventional fluid therapy   | Nasopharyngeal temperature at the arrival to the emergency department  | Core T was markedly lower in the hypothermia group at the time of hospital admission (34.1±0.9°C vs. 35.2±0.8°C, P<0.001) after a comparable duration of transportation.  |
| Pittl 2013      | 80 patients after survived IHCA and OHCA were included in this prospective, randomized, single center study                 | Hypo Temp control at hypothermia was induced by either invasive Coogard cooling or non-invasive ArcticSun surface cooling at 33.0 °C core body temperature for 24 h followed by active rewarming  | Primary: efficacy of both cooling systems, measured by NSE levels<br><br>Secondary: were the clinical and neurological outcome, time to start of cooling and reaching the target temperature, target temperature- maintenance and hypothermia-associated complications.  | NSE at 72 h did not differ significantly between the 2 groups with 16.5 ng/ml, IQR 11.8–46.5 in surface-cooled patients versus 9.0 ng/ml, IQR 11.0–42.0 in invasive-cooled patients, p = 0.99.<br>Neurological and clinical outcome was similar in both groups.<br>The cooling rate was similar (1.3 °C/h; IQR 0.7–1.6 versus 1.0 °C/h, 0.6–1.3, p = 0.29).<br>Target temperature of 33.0°C was maintained more stable in the invasive group (33.0 versus 32.7°C, p <0.001).<br>Neither cooling system showed a deviation from the proposed temperature range of 32.0–34.0°C.<br>Bleeding complications were more frequent with invasive cooling (n = 17 [43.6 %] versus n = 7 [17.9 %]; p = 0.03). |

## CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

|                |  |   |  |   |
|----------------|--|---|--|---|
| Deye 2015      | Prospective, randomized, controlled, open label assessor-blinded on 400 OHCA patients  | Temp control at 33°C for 24h with endovascular femoral device (Icy catheter) versus basic external cooling (ice packs, fan and home made tent)  | <p>Primary: favorable neurological outcome (CPC 1-2) at 28 days</p> <p>Secondary: time to reach 33°C and the mean speed of temperature decrease during induction; temperature stability during maintenance; mean speed of rewarming; safety issues</p> | <p>Despite better hypothermia induction and maintenance, endovascular cooling was not significantly superior to basic external cooling regarding favorable outcome.</p> <p>Time to target temperature (33°C) was significantly shorter and target hypothermia was more strictly maintained in the endovascular versus surface group (<math>p &lt; 0.001</math>). Minor side effects directly related to the cooling method were more frequently observed in the endovascular group (<math>P = 0.009</math>). The overall nurses' workload during the whole period of TTM, evaluated by the cumulated time spent by the ICU nurses during this period to implement the cooling system, to prepare and administer patients' drugs, to perform blood samples, and to perform general and specific (eg, TTM-related) nursing tasks was significantly decreased in the endovascular group compared with the external group (428.5 [276.0-723.0] versus 530.0 min [357.0-810.0], <math>P = 0.033</math>).</p> |
| Look 2018      | Single-centre phased, prospective, clinical study with a nested, randomized controlled comparison on 45 OHCA patients 25 retrospective and 17 contemporary controls (tot 42) were chosen from cardiac arrest patients who did not receive TTM (they received conventional normothermia treatment), but who would otherwise have met all criteria for TTM treatment | internal cooling using an endovascular catheter or external cooling using gel pads with water-based circulating system to target temperature of 34 °C for 24h. Controls not receiving hypothermia | <p>Primary: survival to hospital discharge and neurological outcome at discharge</p> <p>Secondary: compare survival outcomes for TTM (either method) and normothermia (historical controls). TTM method's performance and complications</p>            | Internal cooling showed tighter temperature control compared to external cooling but no difference in primary outcome compared to external cooling.   |
| Granfeldt 2021 | ILCOR Systematic review and meta-analysis  |   | See table and figure attached below  | <p>Seven trials compared different methods of TTM, all except one included fewer than 100 patients. Three trials, targeting 33 or 34°C, compared endovascular with surface cooling and were included in a meta-analysis. [Pittl 2013, Deye 2015, Look 2018]</p> <p>Endovascular cooling did not result in a statistically significant improvement in survival to hospital discharge/28 days (risk ratio: 1.14 [95%CI: 0.93, 1.38]) or survival with a favorable neurologic outcome (risk ratio: 1.22 [95%CI: 0.95, 1.56])</p>   |



|             |  |   |   |   |
|-------------|--|---|---|---|
| Heard, 2010 | Multi-center randomized trial<br>64 patients   | hypothermia using cooling blankets and ice (n = 30) or the Arctic Sun (n = 34).   | Primary: proportion of subjects who reached a target temperature within 4h<br>Secondary: interval to achieve target temperature (34°C) and survival to 3 months.  | While the proportion of subjects reaching target temperature within 4 h was not significantly different, the Arctic Sun cooled patients to a temperature of 34°C more rapidly than standard cooling blankets  |
| Rana 2011   | 50 patients<br>Single center, non-randomized, prospective.<br>No mention if industry driven or not | Conventional cooling (n=20) or cooling with the Hilotherm system (n=30)<br>Patients receiving a cooling therapy by Hilotherm were treated either with 0.35m <sup>2</sup> (n=20) or with 0.7m <sup>2</sup> (n=10) surface area of cooling sleeves. | Speed of cooling.<br>Deviation from T target  | Rapid and reliable mild hypothermia can be better achieved by the non-invasive cooling system Hilotherm compared to conventional cooling with ice packs and cold infusion. The speed of cooling was significantly higher in both Hilotherm groups compared to conventional cooling<br>Temperature deviation from the target temperature of 33 °C was significantly higher in the conventional group   |
| Islam 2015  | randomized<br>70 patients  | Rhinochill®, an intranasal cooling device over Blanketrol®, a surface cooling device in inducing TH   | Primary: time to tympanic $\leq 34^{\circ}\text{C}$ as a surrogate for brain temperature and oesophageal $\leq 34^{\circ}\text{C}$ as a measurement of core body temperature<br>Secondary: first hour temperature drop, length of stay in ICU, hospital stay, neurological recovery and all-cause mortality at hospital discharge | Rhinochill® was not found to be more efficient than Blanketrol® for TH induction  |
| Kim 2014    | Randomized clinical trial<br>1359 adult patients with OHCA   | standard care with or without prehospital cooling, accomplished by infusing up to 2 L of 4°C normal saline as soon as possible following return of spontaneous circulation.   | Primary: survival to hospital discharge and neurological status at discharge.   | The intervention decreased mean core temperature by 1.20°C (95% CI, -1.33°C to -1.07°C) in patients with VF and by 1.30°C (95% CI, -1.40°C to -1.20°C) in patients without VF by hospital arrival<br><br>survival to hospital discharge was similar<br><br>the intervention group experienced rearrest in the field more than the control group (26% [95% CI, 22%-29%] vs 21% [95% CI, 18%-24%], respectively; P = .008), as well as increased diuretic use and pulmonary edema on first chest x-ray, which resolved within 24 hours after admission. |

## CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

|                 |  |  |   |   |
|-----------------|--|--|---|---|
| Kamarainen 2009 | randomized controlled trial<br>44 OHCA patients                                      | either 14 1C Ringer's solution with a target temperature of 33 1C or conventional fluid therapy  | nasopharyngeal temperature at the time of hospital admission  | Core temperature was markedly lower in the hypothermia group at the time of hospital admission ( $34.1 \pm 0.9 \text{ }^\circ\text{C}$ vs. $35.2 \pm 0.8 \text{ }^\circ\text{C}$ , $P < 0.001$ )  |
| Bernard 2010    | prospective, randomized controlled trial, on 234 OHCA-VF patients                    | prehospital cooling with a rapid infusion of 2 L of ice-cold lactated Ringer's solution or cooling after hospital admission  | functional status at hospital discharge   | resulted in a mean decrease in core temperature of $0.8^\circ\text{C}$ ( $P < 0.01$ ). In the paramedic-cooled group, 47.5% patients had a favorable outcome at hospital discharge compared with 52.6% in the hospital-cooled group   |
| Bernard 2012    | Prospective, randomized, controlled clinical trial on 163 OHCA-PEA/Asistoly          | pre-hospital cooling using a rapid infusion of up to two litres ice-cold Hartmann's solution (82 patients) or cooling after hospital admission (81 patients).                              | hospital discharge with favorable outcome   | mean decrease in core temperature of $1.4^\circ\text{C}$ compared with $0.2^\circ\text{C}$ in hospital cooled patients ( $p < .001$ ).<br><br>The time to therapeutic hypothermia ( $<34^\circ\text{C}$ ) was 3.2 hrs in the pre-hospital cooled group compared with 4.8 hrs in the hospital cooled group ( $p = 0.0328$ ).<br><br>no difference in outcomes at hospital discharge with favorable outcome |
| Kim 2007        | feasibility, safety, and effectiveness of in-field cooling<br>125 patients with OHCA | patients randomized to cooling, 49 (78%) received an infusion of 500 to 2000 mL of $4^\circ\text{C}$ normal saline before hospital arrival   | Hospital arrival temperature  | In-field cooling was not associated with adverse consequences in terms of blood pressure, heart rate, arterial oxygenation, evidence for pulmonary edema on initial chest x-ray, or rearrest.<br><br>Temperature at hospital arrival was significantly reduced  |
| Scales 2017     | Pragmatic RCT<br>585 patients  | prehospital cooling (surface ice packs, cold saline infusion, wristband reminders) initiated 5 min after return of spontaneous circulation (ROSC) versus usual resuscitation and transport | Primary: achieving a target temperature of $32\text{--}34^\circ\text{C}$ within 6 h of hospital arrival<br>Secondary: rates of applying TTM in hospital, survival with good neurological outcome, pulmonary edema in emergency department, and re-arrest during transport | Prehospital cooling initiated 5 min after ROSC did not increase rates of achieving a target temperature of $32\text{--}34 \text{ }^\circ\text{C}$ within 6 h of hospital arrival but was safe and increased application of TTM in hospital  |

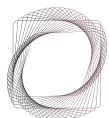


Tabella 6

| STUDY              | TYPE OF STUDY/<br>NUMBER PTS  | TYPE OF CA<br>INTERVENTION  | MAIN OUTCOME  | CONCLUSION   |
|--------------------|---|---|---|--|
| Dankiewicz<br>2021 | International open-<br>label trial with blinded<br>assessment of<br>outcomes<br><br>1850 patients | 33°C or targeted<br>normothermia with<br>early treatment of fever<br>(body temperature,<br>≥37.8°C) for 40 h.<br>After the intervention<br>period, a normothermic<br>target (36.5°C to<br>37.7°C) was maintained<br>until 72 hours after<br>randomization in<br>patients who remained<br>sedated or comatose. | Primary: death from<br>any cause at 6 months.<br>Secondary: functional<br>outcome at 6 months<br>(mRS)                                | No difference in primary &<br>secondary outcome.<br><br>Rewarming from 33°C at<br>0.33°C/h (Supplement page 16).   |
| Lescarrou<br>2019  | RCT IHCA or non<br>shockable OHCA<br><br>584 patients   | therapeutic<br>hypothermia (33°C<br>during the first 24<br>hours) or targeted<br>normothermia (37°C)  | Primary: survival with<br>a favorable neurologic<br>outcome on day 90<br><br>Secondary: Mortality<br>and safety                       | Therapeutic hypothermia at<br>33°C for 24 hours led to a<br>higher percentage of patients<br>who survived with a favorable<br>neurologic out- come at day 90<br>than was observed with targeted<br>normothermia<br><br>Slow rewarming was then per-<br>formed at a rate of 0.25 to 0.50°C<br>per hour, to 36.5 to 37.5°C |
| Nielsen<br>2013    | Randomized, assessor<br>blind<br>939 patients   | 33 vs 36°C<br><br>After 28 hours, gradual<br>rewarming to 37°C in<br>hourly increments of<br>0.5°C was commenced<br>in both groups.   | Primary: all-cause<br>mortality at end of trial<br><br>Secondary: composite<br>of poor neurologic<br>function or death at 6<br>months | no difference in primary and<br>secondary outcomes.<br><br>feedback-controlled device<br>mandatory for trial participation   |

Tabella 7

| AUTHORS<br>JOURNAL YEAR                         | STUDY POPULATION<br>NUMBER OF PATIENTS<br>(N) | STUDY GROUPS  | OUTCOME MEASURES  | RESULTS   |
|---|---|---|---|---|
| Stöckl M, et al.<br>Resuscitation<br>2017       | ROSC after OHCA<br>n = 63                     | -continuous-NMB (32): continuous administration of rocuronium<br>-bolus-NMB (31): continuous administration saline + bolus of rocuronium if demanded  | Primary: Number of shivering episodes<br>Secondary: cumulative administered dose of each of rocuronium, midazolam and fentanyl; survival and neurologic outcome one year after the initial event; cooling effort, time to awakening and the length of intensive care unit stay;<br>Tertiary: incidence of critical illness polyneuropathy/ myopathy | -continuous-NMB: shivering detected in 25% of patients (median 0 episodes, IQR [0-0.5])<br>-bolus-NMB: shivering detected in 94% of patients (median 8 episodes, IQR [4-12]), p<0.01<br>Shivering episodes in the bolus-NMB-group occurred throughout the cooling period<br>-Continuous-NMB: lower doses of mdz and fnt, higher doses rcr, p<0.01; deep relaxation; earlier wake-up time, p=0.04; shorter ICU LOS; lower heat transfer rate<br>-No difference in ICU mortality, favourable NO, cooling rate, time to achieve TT<br>-«inconsistent data» at 1 year FU for polyneuropathy |
| Lee BK, et al.<br>Plos ONE<br>2018              | ROSC after OHCA<br>n = 81->71                 | -NMB (38->34): continuous administration of rocuronium (bolus 0.6 mg/kg, then 0.3-0.6 mg/kg/h) + boluses if demanded<br>-Placebo (isotonic saline) (43 ->37): continuous administration saline + bolus of rocuronium if intractable shivering/ asynchrony | Primary: Serum lactate levels at 24 hours<br>Secondary: in-hospital mortality, poor neurological outcome (CPC 3-5) at hospital discharge, changes in the PaO2:FiO2 ratio over time and muscle weakness (MRC scale).   | -No difference in the serum lactate level at 24 hours between the NMB (2.8 [1.2-4.0]) and placebo (3.6 [1.8-5.2]) groups (p = 0.238).<br>-No difference in In-hospital mortality and a poor neurologic outcome at discharge, PaO2:FiO2 ratio over time (p = 0.321) nor the MRC score (p = 0.474)  |
| Moskowitz A, et al.<br>J Am Heart Assoc<br>2020 | ROSC after CA<br>n = 83->80                   | -continuous-NMB (37): 1 mg/ kg rocuronium bolus followed by continuous infusion for 24 h<br>-usual care (43): 100 ml infusion of saline   | Primary: Change in serum lactate level,<br>Secondary: overall hospital survival, hospital survival with good neurologic outcome, adverse events   | -No change in lactate over 24 hours (change from 4.2 to 2.0 mmol/L [-2.2 mmol/L] in NMB arm vs 4.0 to 1.7 mmol/L [-2.3 mmol/L] in usual care;<br>-No difference in H survival (P=0.63)/good functional outcome (P=0.35).<br>-No adverse events in either arm  |

CA, cardiac arrest; ROSC, return of spontaneous circulation; OHCA, out-of-hospital CA; STEMI, ST-elevation acute myocardial infarction; NMB, neuromuscular blocker; IQR, interquartile range

Strategia di ricerca: 43 studi identificati, 9 studi inclusi; 4 su volontari sani, 4 su pazienti adulti con ROSC dopo CA, 1 su adulti con diagnosi di ictus ischemico acuto



**Tabella 8. Studi condotti su volontari sani**

| AUTHORS<br>JOURNAL YEAR                            | STUDY POPULATION<br>NUMBER OF PATIENTS<br>(N) | STUDY GROUPS   | OUTCOME MEASURES   | RESULTS   |
|--|---|--|--|---|
| Kimberger, et al.<br>Crit Care<br>2007             | Healthy volunteers<br>n = 8                   | - control<br>- skin warming (forced air and warming mattress)<br>- meperidine (target plasma level: 0.9 µg/ml)<br>- skin warming + meperidine (target plasma level: 0.9 µg/ml)                                 | Reduction of shivering threshold (identified by a 20% increase of baseline oxygen consumption) | Shivering threshold (°C):<br>- control: 35.5 ±0.2<br>- skin warming: 34.9 ±0.5 (p=0.01)<br>- meperidine: 34.2 ±0.3 (p<0.01)<br>- skin warming + meperidine: 33.8 ±0.2 (p<0.01)  |
| Hostler, et al.<br>Appl Physiol Nutr Metab<br>2009 | Healthy volunteers<br>n = 15                  | - HIGH: 20 mg diazepam<br>- LOW: 10 mg diazepam<br>- CON: placebo  | Core temperature, skin temperature, oxygen consumption   | Significant time and group x time interaction was observed for core temperature and oxygen consumption (p<0.001)  |
| Taniguchi, et al.<br>Anesth Analg<br>2010          | Healthy volunteers<br>n = 7                   | - control (saline)<br>- small-dose nefopam (50 ng/mL)<br>- large-dose nefopam (100 ng/mL).   | Threshold, gain, and maximum intensity of shivering (evaluated using oxygen consumption)       | Both small- and high-dose nefopam significantly reduced the shivering threshold (p=0.004) as well as the gain of shivering (p=0.028).<br>No difference in maximum intensity of shivering.   |
| Rittenberger, et al.<br>Resuscitation<br>2021      | Healthy volunteers<br>n = 8                   | - Glycopyrrolate bolus: 0.4mg glycopyrrolate IV bolus prior to cooling<br>- Titrated glycopyrrolate: 0.01mg glycopyrrolate IV bolus every 3 minutes for heart rate <50 beats per minute<br>- no glycopyrrolate | Heart rate, core temperature, MAP, perceived comfort, and thermal sensation                    | MAP was higher in the glycopyrrolate bolus condition (p<0.048). Thermal sensation was higher in the control group than the glyco-pyrrolate bolus condition (p=0.01). Bolus glycopyrrolate resulted in less discomfort than titrated glycopyrrolate (p=0.04).<br>No difference in heart rate and core temperature. |

IV, intravenous; MAP, mean arterial blood pressure; °C, degrees Celsius

**Tabella 9. Evidence in Patients with ROSC after Cardiac Arrest**

| AUTHORS<br>JOURNAL YEAR                       | STUDY POPULATION<br>NUMBER OF PATIENTS<br>(N)  | STUDY GROUPS   | OUTCOME MEASURES   | RESULTS  |
|---|--|--|--|--|
| Polderman, et al.<br>Crit Care Med<br>2015    | Witnessed CA with ROSC or STEMI only<br>n = 46 | Continuous Automated Peritoneal Lavage with ice-cold fluids for ultrarapid induction of hypothermia  | Safety of the technology, serious adverse events within 7 days   | Awake patients well tolerated the intervention, without reporting discomfort while being simultaneously treated with core cooling and skin warming   |
| Stöckl, et al.<br>Resuscitation<br>2017       | ROSC after OHCA<br>n = 62                      | - continuous-NMB: continuous administration of rocuronium<br>- bolus-NMB: continuous administration saline + bolus of rocuronium if demanded | Number of shivering episodes   | - continuous-NMB: shivering detected in 25% of patients (median 0 episodes, IQR [0-0.5])<br>- bolus-NMB: shivering detected in 94% of patients (median 8 episodes, IQR [4-12]), p<0.01<br>Shivering episodes in the bolus-NMB-group occurred throughout the cooling period |
| Moskowitz, et al.<br>J Am Heart Assoc<br>2020 | ROSC after CA<br>n = 80                        | - continuous-NMB: 1 mg/kg rocuronium bolus followed by continuous infusion for 24 h<br>- usual care: 100 ml infusion of saline               | Change in serum lactate level, overall hospital survival, hospital survival with good neurologic outcome, or adverse events  | No difference between groups   |
| Tahara, et al.<br>Circ Rep<br>2021            | ROSC after OHCA<br>n = 185                     | - cooling for 12-24 h<br>- cooling for 36 h  | Incidence of complications within 1 month (infection, bleeding, transfusion, arrhythmia, hypotension, shivering, convulsions, and major adverse cardiac/cerebrovascular events); mortality, favorable neurological outcome | No difference between groups   |

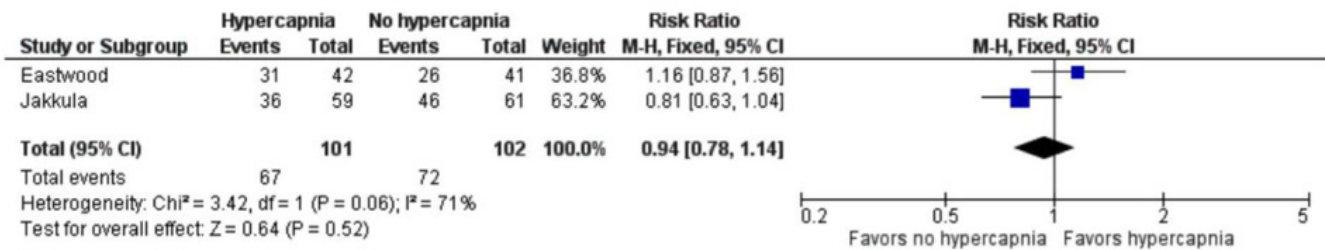


**Tabella 10**

| <b>AUTHORS<br/>JOURNAL<br/>YEAR</b>               | <b>STUDY POPULATION<br/>NUMBER OF<br/>PATIENTS (N)</b>  | <b>STUDY GROUPS</b>   | <b>OUTCOME<br/>MEASURES</b>    | <b>RESULTS</b>                 |
|---|---|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Bart van der Worp, et al.<br>Int J Stroke<br>2014 | Adults diagnosed with acute ischemic stroke<br>n = 1474 | - hypothermia + best medical treatment (shivering and discomfort prevented and treated with IV pethidine - max 500 mg/24 h - and oral buspirone - max 30 mg/24 h)<br>- best medical treatment alone | Functional outcome at 3 months | N/A (phase III clinical trial) |

Figura 5

**B** Meta-analysis for CO2 therapies and survival to hospital discharge



**C** Meta-analysis for CO2 therapies and favorable neurological outcome at 6 months

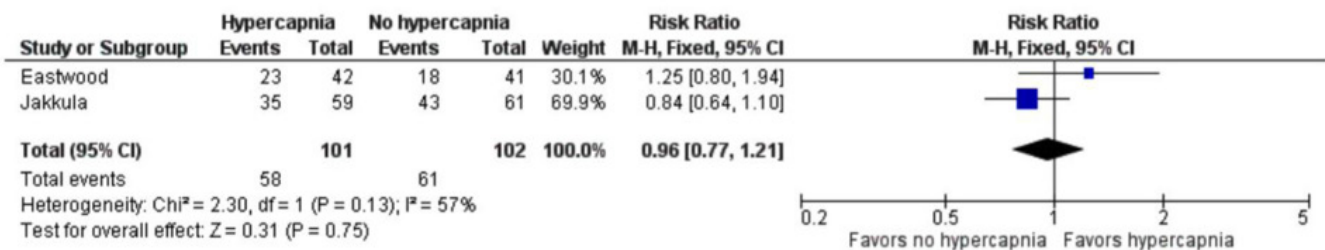


Tabella 11

| AUTHORS<br>JOURNAL<br>YEAR | STUDY POPULATION<br>NUMBER OF PATIENTS<br>(N)  | STUDY GROUPS  | OUTCOME MEASURES   | RESULTS   |
|----------------------------|--|---|--|---|
| Mangat 2010                | Febrile and normal volunteer (n = 100) and adult elective surgical patients undergoing gastro-intestinal or vascular surgery (n = 61).                               | five clinical thermometers were compared: Genius 2 IRTT (core mode), PRO4000 IRTT, Exergen 5000 Temporal Artery Scanner and two SureTemp Plus ECTs (adult axilla/oral predictive modes) | intra-operator repeatability and reproducibility<br><br>clinical accuracy by comparing measurements made with these devices to a reference naso-pharyngeal temperature | Electronic contact thermometer repeatability and reproducibility are highly variable in febrile adults both in the axilla and oral cavity. Infrared thermometry of the skin over the superficial temporal artery is unreliable for measuring core body temperature, particularly in febrile subjects and patients in theatre. |
| Geijer 2016                | Systematic review and meta-analysis on the diagnostic accuracy of temporal artery thermometers (TAT).<br><br>37 articles comprising 5026 participants were selected. | Literature search in PubMed, Embase, Cinahl and Web of Science.   | Primary: measurement accuracy expressed as mean difference ±95% of limits of agreement.<br>Secondary: sensitivity and specificity to detect fever.                     | TAT is not sufficiently accurate to replace one of the reference methods such as rectal, bladder or more invasive temperature measurement methods.  |



|                |  |  |   |   |
|----------------|--|--|---|---|
| Cox 2022       | prospective study<br>90 critically ill patients acutely admitted to the Intensive Care Unit  | Assessment of agreement between temperature measurements obtained with TAT (test method) and bladder catheter derived temperature measurements (BT; reference method)  | agreement between TAT and BT  | The TAT is not sufficient for clinical practice in critically ill adults.   |
| Nonose 2012    | 73 critically ill patients   | Every 4 h, we measured body temperature at three sites (bladder, axillary and tympanic). If there was an indwelling pulmonary artery catheter, blood temperature was also recorded and this was compared with bladder, axillary and tympanic temperature readings. | accuracy and precision of bladder, axillary and tympanic temperature measurements in critically ill patients. | the mean difference between blood and bladder temperature readings was small ( $0.02 \pm 0.21^\circ\text{C}$ ). Compared with bladder temperature, mean difference for axillary temperature was $-0.33 \pm 0.55^\circ\text{C}$ and for tympanic temperature it was $-0.51 \pm 1.02^\circ\text{C}$ .   |
| Lefrant 2003   | Design: Prospective cohort study. Setting: Intensive Care Unit of a University-Hospital. Patients: 42 intensive care patients requiring a pulmonary artery catheter (PAC)<br><br>529 temperature measurement comparisons | Temperature was simultaneously monitored with PAC, urinary, oesophageal, and rectal electronic thermometers and with axillary and inguinal gallium-in-glass thermometers.  | Comparison of temperature readings from different sites   | urinary bladder and oesophageal electronic thermometers are more reliable than the electronic rectal thermometer which is better than inguinal and axillary gallium-in-glass thermometers to measure core temperature.  |
| Wollerich 2012 | prospective study<br>19 consecutive patients admitted to cardiac ICU   | Comparison of bladder T, rectal T and pulmonary artery catheter T in patients who underwent cardiac surgery.   |   | bladder temperature performed as well as conventional rectal probes with no interference of diuresis on bladder temperature measurement.  |
| Shin 2013      | Single center, prospective study on 21 consecutive patients  | Comparisons of bladder, rectal and tympanic temperatures versus pulmonary artery (PA) temperature during different therapeutic hypothermia (TH) phases.  | Agreement with PA catheter (reference)  | The mean difference between BL and PA temperatures is lower than those in other sites during TH.<br>The accuracy of the BL temperature during the induction phase was less than the maintenance and rewarming phases.<br>On the contrary, there are larger differences between TM and PA temperatures when compared to other sites<br>RE temperature tends to be higher than the temperature recorded by a BL thermometer or Swan-Ganz catheter during the rapid induction phase. |

|                     |  |   |  |   |
|---------------------|--|---|--|---|
| <p>Hasper 2010</p>  | <p>prospective observational study was conducted comparing three different sites of temperature monitoring during therapeutic hypothermia. 10 consecutive patients, yielding 558 single measurements</p> | <p>During MTH, tympanic temperature was measured using a digital thermometer. Simultaneously, oesophageal and bladder temperatures were recorded</p>  | <p>Compared with oesophageal temperature, bladder temperature had a bias of 0.019°C (limits of agreement <math>\pm</math> 0.61°C (2SD)), and tympanic measurement had a bias of 0.021°C (<math>\pm</math> 0.80°C). Correlation analysis revealed a high relationship for tympanic versus oesophageal temperature (<math>r=0.95</math>, <math>p&lt;0.0001</math>) and also for tympanic versus bladder temperature (<math>r=0.96</math>, <math>p&lt;0.0001</math>).</p> | <p>tympanic temperature accurately indicates both oesophageal and bladder temperatures with a very small discrepancy in patients undergoing MTH</p>   |
| <p>Fiorini 2022</p> | <p>Single center prospective study 16 patients</p>   | <p>compared the accuracy and precision of a novel non-invasive Zero-Heat-Flux Thermometer (SpotOnTM) to a standard invasive esophageal probe in a cohort of patients undergoing TTM post-cardiac arrest</p> | <p>accuracy set as a primary outcome. Secondary outcomes included precision and correlation</p>  | <p>The SpotOnTM is an accurate method that may enable non-invasive monitoring of core body temperature during TTM, although its precision is slightly worse than the predefined 0.5°C when compared to invasive esophageal probe.</p> |



**Tabella 13**

| AUTHORS<br>JOURNAL<br>YEAR | STUDY POPULATION<br>NUMBER OF PATIENTS<br>(N)  | STUDY GROUPS   | OUTCOME MEASURES  | RESULTS   |
|----------------------------|--|--|---|---|
| Attleson 2014              | Retrospective<br>(62 pts)  | OHACA and IHCA   | To determine the effects of TH on blood glucose levels and insulin resistance in post cardiac arrest patients       | TH did not appear to have an independent effects on glucose homeostasis. Blood glucose, levels, insulin infusion rate, and insuline resistance during hypothermia and rewarming were not significant between the two groups                     |
| Mc Laren 2014              | Single Center retrospective<br>(91pts)   | CA from all causes<br>TH for > 6 hours                         | Assessment of adverse events and predictors of neurological recovery after TH                                       | Adverse events of TH were numerous and frequent , necessitating monitoring but only seizure and infections had an independent impact on outcome.  |
| Byung Kook Lee 2015        | Retrospective observational cohort study<br>(277 included pts)                             | OHCA and IHCA<br>Post re-warming temperature management (PRTM) | Post rewarming fever development and association with outcome   | PRTM did not prevent post-rewarming fever development . Post rewarming fever was associated with favorable outcomes while lower body temperature after after rewarming was associated with unfavorable outcomes.                                |
| Shah 2015                  | Retrospective analysis<br>(1155 pts underwent hypothermia- 3399 not underwent hypothermia) | CA pts with acute myocardial infarction undergoing PCI         | The incidence of stent thrombosis in patients undergoing TH vs those not undergoing TH                              | The use of therapeutic Hypothermia doesn't increase the risk of stent thrombosis  |
| Jacob 2015                 | Single center substady TTM trial   | OHCA<br>33°C vs 36°C for 24 hr                                 | To investigate the influence of TTM at 33°C and 36°C on various laboratory and coagulation parameters               | No evidence that TTM at 33°C was associated with impaired hemostasis or increased the frequency of adverse bleeding and thrombotic events compared to TTM at 36°C   |
| Jappensen 2017             | RCT<br>(substudy of TTH48)<br>82 pts included  | OHCA   | The aim was to clarify whether standard or pro-longed TTM influ-enced platelet aggregation during mild hypo-thermia | The platelet aggregation was below the normal range after OHCA. TTM for standard or prolonged duration induced a further slight reduction in the paltelet aggregate. However the reduction is small and most probably clinically inconsiderable |
| Borgquist 2017             | Post-hoc analysis the TTM trial<br>(939 included pts)                                      | OHCA<br>33°C vs 36°C for 24 hr                                 | Investigate association blood glucosio concentration and glycemic variability and neurological outcomes             | Higher blood glucose levels at admission and during the first 36 hours, and higher glycemic variability, were associated with poor neurologic outcome and death. More patients in the 33°C treatment arm had hyperglycemia.                     |

## CONTROLLO DELLA TEMPERATURA DOPO ARRESTO CARDIACO

|                 |  |                                   |   |  |
|-----------------|--|-----------------------------------|---|--|
| Dankiewicz 2017 | Post-hoc analysis the TTM trial (939 included pts)   | OHCA<br>33°C vs 36°C for 24 hr    | To compare incidence of pneumonia, severe sepsis, septic shock at two target temperature and to describe changes in biomarkers and possible associated mortality with these infectious complication | TTM at 33°C was not associated with an increased risk infectious complication or 36°C  |
| Eilam 2017      | Retrospective observational study (88 included pts)  | OHCA<br>Range between 32°C - 34°C | to evaluate the occurrence of overt seizures in treated with TH in respect to a normal temperature group  | In this study, overt seizures occurred in 23% of the patients, who underwent hypothermia after cardiac arrest, and this percent was higher than the 16% in the normothermic group. As reported in previous studies, seizures in postanoxic patients were associated with increased mortality.                        |
| Haslacher 2018  | Secondary analysis of prospective observational single center trial                              | OHCA and IHCA                     | To investigate the influence of mild therapeutic hypothermia on the incidence and recovery from acute kidney injury (AKI by KDIGO)  | Mild therapeutic hypothermia seems to have a protective effects against the development of AKI and on renal recovery.  |
| Kander 2019     | Post-hoc analysis the TTM trial (722 included pts)   | OHCA<br>33°C vs 36°C for 24 hr    | Occurrence of any bleeding during the first 3 days  | No indication that temperature influenced the occurrence of a bleeding event in CA patients. Increasing age, female gender, PCI were independently associated with the occurrence of bleeding events the first 3 days after CA   |
| Strand 2020     | RCT (substudy of TTH48) (349 pts analysed for new AKI)   | OHCA                              | To investigate the influence of prolonged temperature management on AKI   | No difference in the incidence, severity or time to AKI between the 24h and 48 h groups in the first seven days in ICU   |
| Harmon 2020     | Post-hoc analysis the TTM trial- data was retrospectively collected for the first 14 days in ICU | OHCA<br>33°C vs 36°C for 24 hr    | Logistic regression was used to determine the relationship between the antibiotic prophylaxis and pneumonia adjusted for mortality  | Gram-negative pathogens are the most common causes of nosocomial infections following cardiac arrest. TTM does not impact the microbiological profile. It remains unclear whether patients in ICUs using antibiotic prophylaxis have a reduced risk of pneumonia and bacteremia that is unrelated to center effects. |



Figura 6. Adapted from TTM Trial. [3]

\*Serious adverse events collected during day 1-7 when the patient was in the intensive care unit. CA denotes cardiac arrest, CPR-cardiopulmonary resuscitation

| Table S12. Serious adverse events excluding death*                    |  |          |         |
|---|--|----------|---------|
| Serious adverse event no. (%)<br>(Denominator 'n=xxx' in parenthesis) | Occurrence of event during stay in ICU |          |         |
|   | 33°C                                   | 36°C     | P value |
| <b>Seizures</b>   |  |          |         |
| Myoclonic seizures (n=923)  | 128 (28)                               | 101 (23) | 0.13    |
| Tonic-clonic seizures (n=934)   | 36 (7.7)                               | 34 (7.3) | 0.85    |
| <b>Bleeding</b>   |  |          |         |
| Uncontrolled bleeding (n=916)   | 10 (2.2)                               | 6 (1.3)  | 0.45    |
| Intracranial bleeding (n=902)   | 2 (0.4)                                | 7 (1.5)  | 0.09    |
| Intraspinal bleeding (n=906)  | 0 (0.0)                                | 1 (0.2)  | 0.49    |
| Intraocular bleeding (n=904)  | 0 (0.0)                                | 1 (0.2)  | 0.49    |
| Intraarticular bleeding (n=902)                                       | 0 (0.0)                                | 1 (0.1)  | 0.49    |
| Pericardial bleeding (n=886)  | 4 (0.9)                                | 5 (1.1)  | 0.75    |
| Gastro-intestinal bleeding (n=906)                                    | 25 (5.4)                               | 23 (5.1) | 0.84    |
| Tracheal bleeding (n=907)   | 16 (3.5)                               | 16 (3.6) | 0.93    |
| Oral cavity bleeding (n=906)  | 31 (6.8)                               | 30 (6.7) | 0.97    |
| Nose bleeding (n=904)   | 26 (5.7)                               | 25 (5.6) | 0.96    |
| Genital bleeding (n=896)  | 8 (1.8)                                | 6 (1.3)  | 0.81    |
| Bleeding from insertion sites (n=901)                                 | 42 (9.2)                               | 27 (6.1) | 0.076   |
| <b>Infection</b>  |  |          |         |
| Pneumonia (n=932)   | 245 (52)                               | 214 (46) | 0.089   |
| Severe sepsis (n=925)   | 46 (10)                                | 46 (10)  | 0.92    |
| Septic shock (n=922)  | 22 (4.8)                               | 25 (5.4) | 0.63    |
| Other serious infection (n=923)                                       | 10 (2.2)                               | 13 (2.8) | 0.52    |
| <b>Arrhythmia</b>   |  |          |         |
| Atrial fibrillation (n=929)   | 123 (26)                               | 130 (28) | 0.51    |
| Atrial flutter (n=923)  | 17 (3.6)                               | 19 (4.2) | 0.68    |
| Tachycardia (n=924)   | 65 (14)                                | 71 (16)  | 0.49    |
| Bradycardia needing pacing (n=922)                                    | 24 (5.2)                               | 29 (6.4) | 0.43    |
| Ventricular tachycardia (n=922)                                       | 86 (18)                                | 70 (15)  | 0.21    |
| Ventricular fibrillation (n=921)                                      | 39 (8.4)                               | 34 (7.4) | 0.59    |
| Recurrent CA mandating CPR (n=913)                                    | 42 (9.1)                               | 46 (10)  | 0.60    |
| <b>Electrolyte and metabolic disorder</b>                             |  |          |         |
| Hypokalemia (n=911)   | 86 (19)                                | 60 (13)  | 0.018   |
| Hypomagnesemia (n=674)  | 73 (22)                                | 60 (18)  | 0.20    |
| Hypophosphatemia (n=710)  | 153 (44)                               | 138 (38) | 0.13    |
| Hypoglycemia (n=905)  | 25 (5.5)                               | 22 (4.9) | 0.68    |
| Renal replacement therapy (n=917)                                     | 49 (11)                                | 42 (9.1) | 0.44    |
| Any of the above events (n=936)                                       | 439 (93)                               | 417 (90) | 0.086   |





**SIAARTI**

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

**SIAARTI**

**Via del Viminale, 43- Roma**  
**ricerca@siaarti.it | 06-4452816**

**Con il contributo non condizionante di**

