

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**  
**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**Valor da Enolase Específica do Neurônio como Marcador**  
**Prognóstico Precoce em Pacientes Pós-Parada**  
**Cardiorrespiratória**  
**Intra-Hospitalar**

**Autora: Tatiana Helena Rech**  
**Orientadora: Sílvia R.R. Vieira**  
**Co-orientadora: Janete Salles Brauner**

**Dissertação de Mestrado**

**2005**

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	IV
<b>LISTA DE TABELAS</b>	V
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.</b>	VI
<b>FONTE DE FINANCIAMENTO</b>	IX
<b>AGRADECIMENTOS</b>	X
<b>DEDICATÓRIA</b>	X
<b>INTRODUÇÃO</b>	11
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	12
<b>HIPÓTESE</b>	27
<b>OBJETIVOS</b>	28
<b>REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA</b>	29
<b>ARTIGO EM INGLÊS:</b> Serum Neuron-specific Enolase as Early Predictor of Outcome After In-Hospital Cardiac Arrest	33
<b>ABSTRACT</b>	34
<b>INTRODUCTION</b>	36
<b>PATIENTS AND METHODS</b>	37
<b>RESULTS</b>	40

<b>DISCUSSION</b>	42
<b>TABLES</b>	48
<b>FIGURES</b>	49
<b>REFERENCES</b>	53
<b>ARTIGO EM PORTUGUÊS:</b> Valor da Enolase Específica do Neurônio como Marcador Prognóstico Precoce em Pacientes Pós-Parada Cardiorrespiratória Intra-Hospitalar	56
<b>RESUMO</b>	57
<b>INTRODUÇÃO</b>	59
<b>PACIENTES E MÉTODOS</b>	60
<b>RESULTADOS</b>	63
<b>DISCUSSÃO</b>	66
<b>TABELAS</b>	72
<b>FIGURAS</b>	73
<b>REFERÊNCIAS</b>	77
<b>ANEXOS</b>	80

## LISTA DE FIGURAS

## FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

<b>Figure 1.</b> ROC curve for Glasgow Coma Scale (GCS) in patients after in-hospital cardiac arrest.	49
<b>Figura 2.</b> Boxplot showing median, interquartile ranges and 5%-95% percentiles for serum Neuron-Specific Enolase (NSE) of patients after in-hospital cardiac arrest in Groups 1 and 2, in ng/ml.	50
<b>Figura 3.</b> ROC curve for serum Neuron-Specific Enolase (NSE) of patients after in-hospital cardiac arrest.	51
<b>Figure 4.</b> Definition of cutoff value for serum Neuron-Specific Enolase (NSE) in 60ng/ml.	52

## FIGURAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

<b>Figura 1.</b> Curva ROC para a Escala de Coma de Glasgow (GCS) em pacientes pós-PCR intra-hospitalar.	73
<b>Figura 2.</b> Gráfico de Barras mostrando a mediana, intervalos interquartis e percentis 5%-95% para a Enolase Específica do Neurônio (NSE) sérica de pacientes pós-PCR intra-hospitalar nos Grupos 1 e 2, em ng/ml.	74
<b>Figura 3.</b> Curva ROC para a Enolase Específica do Neurônio (NSE) em pacientes pós-PCR intra-hospitalar.	75
<b>Figura 4.</b> Definição do ponto de corte da Enolase Específica do Neurônio (NSE) em 60ng/ml.	76

## LISTA DE TABELAS

## TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS

<b>Table 1.</b> Glasgow Outcome Scale	48
<b>Table 2.</b> Basiline characteristics of 43 patients resuscitated from in-hospital cardiac arrest	48

## TABELAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

<b>Tabela 1.</b> <i>Glasgow Outcome Scale</i>	72
<b>Tabela 2.</b> Características de base dos 43 pacientes reanimados pós-PCR intra-hospitalar	72

## LISTA DE ABREVIATURAS EM ORDEM ALFABÉTICA

## DO TEXTO EM PORTUGUÊS

<b>AESP</b>	Atividade elétrica sem pulso
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>APACHE II</b>	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score</i>
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>AUC</b>	Área sob a curva ( <i>Area under the curve</i> )
<b>CK-BB</b>	Fração cerebral da creatina quinase
<b>CTI</b>	Centro de Tratamento Intensivo
<b>DEA</b>	Desfibrilador externo automático
<b>ECLIA</b>	Eletroquimioluminescência
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FV/TV</b>	Fibrilação ventricular/ Taquicardia ventricular
<b>GCS</b>	Escala de Coma de Glasgow ( <i>Glasgow Coma Scale</i> )
<b>GOS</b>	<i>Glasgow Outcome Scale</i>
<b>h</b>	Horas
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>NSE</b>	Enolase Específica do Neurônio ( <i>Neuron-Specific Enolase</i> )
<b>PCR</b>	Parada cardiorrespiratória
<b>ROC</b>	<i>Receiver-operating characteristics</i>
<b>ROSC</b>	Retorno da circulação espontânea ( <i>Return of spontaneous circulation</i> )
<b>VPN</b>	Valor preditivo negativo
<b>VPP</b>	Valor preditivo positivo

Nota: algumas abreviaturas foram mantidas na sua forma original em língua inglesa em virtude do seu uso universalmente reconhecido.

## DO TEXTO EM INGLÊS

<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>CPR</b>	Cardiopulmonary resuscitation
<b>ECLIA</b>	Eletrochemoluminescence
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>GOS</b>	Glasgow Outcome Scale
<b>h</b>	Hours
<b>ICU</b>	Intensive Care Unit
<b>NPV</b>	Negative predictive value
<b>NSE</b>	Neuron-Specific Enolase
<b>PEA</b>	Pulseless electrical activity
<b>PPV</b>	Positive predictive value
<b>ROC</b>	Receiver-operating characteristics
<b>VF/VT</b>	Ventricular fibrillation/Ventricular tachycardia
<b>USA</b>	United States of America



## FONTE DE FINANCIAMENTO

Este estudo recebeu recursos do FIPE (Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos) para a sua realização.

## AGRADECIMENTOS

Minha gratidão as sete pessoas, que em nome da amizade e da ciência, concordaram em fazer parte do grupo de controle.

Aos Residentes da Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela sua ajuda na coleta dos dados, muito obrigada.

A Patrícia Frank Conceição, pela gentileza e eficiência no desempenho de suas funções no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, todo o meu reconhecimento.

À minha avó Irmã, por seu amor incondicional, muito obrigada sempre.

Aos meus pais, por quem tenho um imenso amor; com eles estarei sempre em débito. Obrigada Gladis. Obrigada Gilberto.

Ao Fabiano, meu doce amor, por tornar o mundo um lugar mais agradável.

## DEDICATÓRIA

À minha irmã Kárin, que com seu brilho iluminou este trabalho.

## INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória (PCR) é uma emergência médica definida como a cessação abrupta e inesperada da ventilação e circulação sanguínea espontâneas, prontamente reconhecida pela ausência de pulsos palpáveis, ausência de movimentos respiratórios efetivos e irresponsividade a estímulos<sup>1</sup>.

A reanimação cardiorrespiratória promove ventilação e circulação artificiais até que o suporte avançado de vida possa ser providenciado e a função cardiorrespiratória espontânea possa ser restaurada, com o objetivo de reverter a morte prematura.

Em países industrializados, a incidência de paradas cardíacas vem aumentando progressivamente, possivelmente associada ao envelhecer da população. Estima-se que nos Estados Unidos mais de setecentas mil pessoas sejam submetidas a manobras de reanimação a cada ano<sup>2</sup>. No Brasil, há poucas estatísticas oficiais, mas sabe-se que é um evento muito comum, ocorrendo em torno de 160.000 mortes súbitas/ano, uma média de oitocentos casos por dia<sup>3</sup>. Aproximadamente 80% dos sobreviventes de paradas cardíacas permanecem em coma por períodos variáveis de tempo, dependentes de suporte médico intensivo<sup>4</sup>. Por isso, a alta morbimortalidade e o alto custo<sup>5</sup> relacionados à reanimação cardiorrespiratória impõem que sejam identificados fatores prognósticos capazes de orientar a alocação de recursos nessa área. A recuperação neurológica plena para uma vida independente é o objetivo final da reanimação cardiorrespiratória cerebral. A identificação de preditores acurados de recuperação neurológica pós-PCR tem sido alvo de constantes estudos. Nesse contexto, a enolase específica

do neurônio (NSE, do termo inglês *neuron-specific enolase*) tem se mostrado uma proposta bastante promissora.

## REVISÃO DA LITERATURA

As primeiras descrições de reanimação cardiopulmonar com o tórax fechado foram relatadas por Kouwenhoven et al.<sup>6</sup> em 1960. Esse autor demonstrou que a depressão rítmica do esterno de animais produzia pulsações na pressão arterial criando uma sístole artificial, enquanto a fase de relaxamento produzia uma diástole artificial. O gradiente de pressão intratorácica gerado pela manobra era capaz de manter fluxo sanguíneo no animal. Esse método de circulação artificial durante a parada cardíaca foi rapidamente adotado, em razão da facilidade de sua execução, pois não necessitava de toracotomia. Atualmente, manobras de reanimação cardiopulmonar fazem parte das intervenções médicas mais comumente realizadas em todo o mundo. Em alguns hospitais americanos estima-se que sejam feitas manobras de reanimação em três de cada dez pacientes que morrem<sup>7</sup>. A disseminação do conhecimento de técnicas de reanimação básica entre a população leiga, feita principalmente em escolas e setores da defesa civil, e o uso cada vez maior de desfibriladores externos automáticos (DEA) têm melhorado os desfechos das paradas cardíacas no âmbito pré-hospitalar. O uso do DEA nos primeiros três minutos do início de uma fibrilação ventricular resulta numa taxa de sobrevivência tão alta quanto 70%<sup>8</sup>. Diversas organizações internacionais, como a American Heart Association (AHA), European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council e o Comitê de

Reanimação da Sociedade Brasileira de Cardiologia, têm se preocupado exaustivamente com o assunto e têm desenvolvido diretrizes práticas para o atendimento da PCR, que são periodicamente atualizadas com o objetivo de produzir melhores resultados cardiorrespiratórios cerebrais<sup>9-12</sup>.

Um serviço eficiente pré-hospitalar proporciona um maior sucesso na reanimação da função cardíaca, porém muitos pacientes acabam morrendo ou evoluindo para estado vegetativo persistente, em decorrência da isquemia cerebral que sofrem durante a parada cardíaca. A massagem cardíaca externa em humanos produz um débito cardíaco limitado (menos de 30% do normal), o que na maioria das vezes é insuficiente para manter uma perfusão adequada e a viabilidade de órgãos vitais, como do cérebro e do próprio coração<sup>13</sup>. Baseado apenas nesse dado, é fácil compreender a grande taxa de insucesso terapêutico decorrente das manobras de reanimação. Em torno de 80% dos pacientes que apresentam retorno da circulação espontânea (ROSC, do termo inglês, *return of spontaneous circulation*) permanecem inconscientes por variáveis períodos de tempo e 20% deles evoluem para estado vegetativo persistente. Define-se estado vegetativo como sendo um estado de completa inconsciência de si mesmo e do ambiente, acompanhado de ciclos de sono-vigília e de preservação parcial ou completa das funções hipotalâmicas e do tronco cerebral. Se esse estado ainda estiver presente após trinta dias da injúria hipóxica, será chamado de estado vegetativo persistente<sup>14</sup>. Estima-se que os custos com os cuidados desses pacientes que sobrevivem com seqüelas neurológicas incapacitantes atinjam cifras na casa dos bilhões de dólares a cada ano<sup>15</sup>. Apesar de mais de cinquenta

anos de uso e aperfeiçoamento da técnica, a PCR permanece um evento de alta morbimortalidade e de alto custo.

Em contraste com os avanços na reanimação pré-hospitalar, os resultados das reanimações intra-hospitalares parecem estagnados, sem aparente melhora na sobrevida nos últimos anos<sup>16</sup>. Publicações nessa área revelam taxas de sobrevida que variam de 0 a 29%<sup>2, 17</sup>. Um grande estudo prospectivo e multicêntrico patrocinado pela AHA organizou dados de 14.720 pacientes vítimas de parada cardíaca intra-hospitalar em mais de duzentos hospitais americanos. A idade média dos pacientes foi 67,6 anos, com predomínio do sexo masculino (57%). Causas cardíacas foram as principais etiologias relatadas. A taxa global de ROSC observada foi de 44% e a taxa de sobrevida até a alta hospitalar, de 17%. Considerando-se apenas os pacientes com ritmo inicial em fibrilação ventricular esses valores aumentam para 58% e 34%, respectivamente<sup>18</sup>. Prado et al.<sup>19</sup> estudaram 87 pacientes pós-parada internados no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e detectou uma mortalidade intra-hospitalar de 71,2%. Mais recentemente, uma análise retrospectiva de 136 pacientes admitidos no CTI deste mesmo hospital após manobras de reanimação com retorno de circulação espontânea no período de 1995 a 1999 evidenciou uma mortalidade intra-hospitalar de 75,7%<sup>20</sup>.

Muitos estudos têm tentado, exaustivamente, isolar fatores prognósticos que possam estar associados a desfechos clínicos em pacientes que sofrem PCR. Quando utilizada de forma imprópria, a ressuscitação cardíaca pode servir apenas para retardar a morte. A identificação acurada de pacientes com chances mínimas

de se beneficiarem de manobras de reanimação pode reduzir o seu sofrimento e de suas famílias, além de diminuir os custos com a saúde.

Ballew et al.<sup>21</sup> estudaram retrospectivamente 313 pacientes que sofreram PCR e identificaram vários fatores preditores de mau prognóstico. Pacientes sépticos antes da PCR tiveram 0% de alta hospitalar. A capacidade funcional antes do evento esteve altamente relacionada ao desfecho, tanto que a capacidade de alimentar-se sem auxílio foi um preditor independente de sobrevida. Ritmo inicial da PCR em atividade elétrica sem pulso e duração da PCR maior que 15 minutos aumentaram significativamente o risco de morte. A taxa de alta hospitalar nesse estudo foi de 16%. Nesta coorte, sepse e incapacidade funcional foram bons marcadores de comprometimento grave da saúde global, podendo predizer pacientes com chances mínimas de obter algum benefício advindo da reanimação, independentemente do diagnóstico clínico.

Em 1983 Beddel et al.<sup>7</sup> publicaram os resultados de uma coorte prospectiva envolvendo 294 pacientes atendidos em parada cardíaca dentro do hospital. A circulação espontânea retornou em 44% dos pacientes, 14% deles tiveram alta hospitalar e apenas 10% permaneceram vivos ao final de seis meses. Uma análise multivariada dos dados revelou que pneumonia, hipotensão, insuficiência renal, câncer e vida restrita ao domicílio antes da internação estavam significativamente associadas à mortalidade hospitalar, bem como duração da PCR > 15 minutos, ritmo inicial em assistolia e necessidade de intubação. A idade isoladamente não influenciou na sobrevida. Nenhum paciente reanimado por mais de trinta minutos teve alta hospitalar.

Um estudo realizado em hospital não-universitário com equipe de reanimação permanente comparou retrospectivamente sobreviventes e não-sobreviventes de PCR intra-hospitalar. Os não-sobreviventes apresentavam escores APACHE II maiores, tiveram com mais freqüência paradas não assistidas, em assistolia ou atividade elétrica sem pulso, além de terem sido reanimados por tempo mais prolongado<sup>22</sup>.

Um outro estudo divulgou dados retrospectivos de 247 pacientes vítimas de PCR em enfermarias médico-cirúrgicas. Trinta e seis por cento dos pacientes foram ressuscitados e apenas 13% tiveram alta hospitalar. Paradas cardiorrespiratórias assistidas totalizaram 58% dos eventos e correlacionaram-se significativamente com uma chance maior de retorno da circulação espontânea e de alta hospitalar, além de mais freqüentemente terem ocorrido em fibrilação ventricular. Por outro lado, paradas não assistidas apresentavam como ritmo mais comum a assistolia e tinham uma chance menor de recuperação de circulação espontânea. Nenhum dos pacientes com PCR não assistidas teve alta hospitalar<sup>23</sup>. A atividade elétrica sem pulso e assistolia parecem ser tipicamente ritmos terminais de parada, com baixa taxa de reversão. Esses resultados são compatíveis com os trabalhos de Walraven et al.<sup>24, 25</sup>, que derivaram e validaram uma regra clínica que permitiu a descontinuação de tentativas fúteis de reanimação através da identificação de pacientes sem chances de sobreviver até a alta hospitalar. Três fatores compuseram essa regra: 1-ritmo inicial não taquicardia /fibrilação ventricular; 2-parada não assistida; 3-ressuscitação por mais de dez minutos sem retorno de pulso. Quando aplicada, essa regra conseguiu prever com 100% de sensibilidade aqueles pacientes que teriam alta do hospital.



Utilizando-se desses critérios, a reanimação pôde ser interrompida em 12% dos pacientes, evitando vários dias de cuidados intensivos pós-reanimação e reduzindo, assim, os custos da internação.

Mais importante do que predizer quais pacientes terão alta hospitalar é predizer aqueles que terão alta com um grau de recuperação neurológica que lhes permita voltar as suas atividades com um mínimo de independência. Todos, médicos, pacientes, familiares e sociedade, são beneficiados pela identificação de preditores acurados de recuperação neurológica pós-PCR. Muitos estudos têm se preocupado com essa questão.

O dano neurológico permanente é a complicação mais temida da reanimação cardíaca prolongada. As altas necessidades energéticas do cérebro humano, se comparadas as suas baixas reservas, tornam-no especialmente vulnerável a situações de isquemia. O cérebro de um adulto corresponde a 2 % da massa corporal total e recebe 20% do débito cardíaco<sup>26</sup>. A oferta contínua de oxigênio e a lavagem de gás carbônico são de primordial importância na manutenção da função cerebral normal e da integridade tecidual. Sob condições normais, o metabolismo aeróbico é a maior fonte de energia do cérebro<sup>27</sup>. A parada da circulação cerebral cessa o metabolismo aeróbico em 20 segundos, levando o indivíduo à perda da consciência. Em 5 minutos de completa anóxia cerebral, reduz-se a oferta de oxigênio ao cérebro abaixo de níveis críticos, o que bloqueia a fosforilação oxidativa, diminuindo drasticamente os níveis celulares de ATP; os níveis de glicose também são consumidos e alterações secundárias à isquemia começam a se desenvolver. A atividade neuronal cessa e, se a oferta de oxigênio não for rapidamente restaurada, a célula morre<sup>26</sup>. A anóxia produz

despolarização das membranas celulares, com influxo de cálcio e acidose láctica. O colapso do gradiente iônico resulta na liberação inapropriada de neurotransmissores. Aminoácidos excitatórios como glutamato podem mediar a morte celular<sup>28</sup>. O estresse oxidativo induzido pelos radicais livres é um indicador da resposta inflamatória, que acaba produzindo dano neurológico adicional<sup>29, 30</sup>.

Obviamente, a parada cardíaca é um estado de severa hipoperfusão tecidual e a extensão do dano neurológico está intrinsecamente relacionada à duração do insulto hipóxico<sup>31</sup>. O estresse oxidativo cerebral secundário à anóxia é tempo-dependente. A reoxigenação do cérebro pós-reanimação cardíaca promove reações químicas induzidas por radicais livres que levam à peroxidação das membranas celulares e à necrose primária neuronal, além de desencadear a apoptose das células. Em nível celular e tecidual, a isquemia associa-se a alterações do metabolismo energético cerebral, caracterizadas pelo aumento da glicólise anaeróbica e pela diminuição efetiva do metabolismo aeróbico através do ciclo de Krebs. Os marcadores neuroquímicos do metabolismo energético cerebral anaeróbico são os níveis extracelulares aumentados de lactato e diminuídos de glicose. O lactato é o grande marcador do metabolismo anaeróbico. Estudos que utilizaram microdiálise cerebral em pacientes com trauma cranioencefálico documentaram que eventos isquêmicos produzidos por elevações da pressão intracraniana e diagnosticados pela dessaturação de oxigênio no sangue do bulbo jugular cursaram com marcadas elevações dos níveis de lactato cerebral. Além disso, o grau de elevação do lactato estava significativamente relacionado à severidade da injúria isquêmica<sup>32</sup>.

O extravazamento de enzimas intracelulares para o fluido extracelular é uma maneira de detectar isquemia celular e dano tecidual. Da mesma forma, componentes intracelulares de origem cerebral podem aparecer no líquido após lesão cerebral isquêmica. Parece haver relação entre o grau de dano isquêmico e a quantidade de enzimas liberadas no líquido e no sangue<sup>33</sup>. Em decorrência disso, muitos pesquisadores têm buscado marcadores bioquímicos que se associem à extensão do dano causado pela isquemia. Esses marcadores têm se mostrado atraentes como indicadores de prognóstico no coma pós-isquêmico. Uma grande variedade de parâmetros clínicos, neurológicos, eletrofisiológicos e de neuroimagem também tem sido utilizada com esse propósito, cada qual com as suas limitações.

A avaliação clínica é o método menos preciso para prever desfechos. Um estudo interessante mostrou que emergencistas com ampla experiência em atender PCR tiveram acurácia baixa em prever desfecho. Nesse estudo, cada paciente teve um prognóstico feito independentemente por três emergencistas experientes, baseado em informações do atendimento pré-hospitalar, da primeira hora e da 24<sup>a</sup> h (hora) pós-PCR. A especificidade desse método em identificar desfecho favorável foi de 58%, contra 97% do potencial evocado somatossensorial<sup>34</sup>. Por sua vez, a avaliação neurológica, apresenta-se como um método mais consistente. Diferentes publicações apontam alguns achados como fortemente associados à não-recuperação da consciência no coma pós-PCR. São eles: a ausência de resposta pupilar à luz e de reflexo corneano em 24h e a ausência de resposta motora à dor em 48h<sup>17, 35</sup>. A associação desses três fatores correlaciona-se com chances mínimas de recuperação neurológica. A dificuldade inerente a

esse método é o fato de que muitos pacientes em coma pós-PCR estão sob efeito de sedação para melhorar as condições da ventilação mecânica, prejudicando esse julgamento.

Métodos de neuroimagem são menos práticos em doentes críticos, em razão de demandarem tempo para a sua execução e de necessitarem do transporte do paciente da unidade de cuidados intensivos para a sala de exames, que, com frequência, não está preparada para receber pacientes com suporte avançado de vida.

No momento, o uso de potencial evocado somatossensorial é o melhor método para prognosticar desfecho desfavorável pós-PCR. A ausência de resposta cortical bilateral tem 100% de especificidade para identificar a não-recuperação da consciência. A obliteração completa da resposta cortical bilateral requer a existência de extensa necrose cortical. Nakabayashy et al.<sup>36</sup> mostraram numa coorte prospectiva que o potencial evocado pode ser utilizado tão precocemente quanto na primeira hora pós-parada cardíaca para prognosticar desfecho neurológico sem perder em acurácia. Esse é um método não disponível na maioria dos centros e que necessita de algum grau de estabilidade do paciente para ser executado, além de requerer pessoal treinado para sua execução<sup>37</sup>.

A vantagem dos marcadores bioquímicos é justamente o fato de serem práticos, de baixo custo e de não sofrerem influências de sedação, hipotensão ou acidose grave. A proteína S-100B e a NSE são conhecidos marcadores de dano cerebral isquêmico; no acidente vascular cerebral, parecem correlacionar-se com o tamanho do infarto e com a severidade do quadro<sup>38</sup>. No trauma de crânio, a S-100B pode ser um melhor preditor de desfecho, ao passo que a NSE reflete

melhor a resposta inflamatória<sup>30, 39</sup>. A NSE tem sido estudada como marcador prognóstico na asfixia perinatal de recém-nascidos e parece ter relação com a severidade da encefalopatia<sup>40</sup>. Na insuficiência hepática fulminante, níveis mais elevados de NSE estão associados com pacientes que subsequente desenvolvem herniação cerebral<sup>41</sup>. Existem estudos desses marcadores em pacientes com morte encefálica<sup>42</sup>, epilepsia, doença de Alzheimer e outras doenças degenerativas<sup>43</sup>.

### A ENOLASE ESPECÍFICA DO NEURÔNIO

A NSE é a forma neuronal da enzima glicolítica enolase, que é intracitoplasmática e encontrada quase exclusivamente nos neurônios e nas células de origem neuroendócrina, existindo em quantidades desprezíveis no sangue periférico. É uma forma dimérica composta por duas subunidades  $\gamma$ , que faz a conversão do 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato<sup>44</sup>. As concentrações encefálicas de NSE variam de 0,4 a 2,2% e podem representar até 4% do total de proteínas solúveis em alguns neurônios. Em cérebros adultos, altas concentrações de NSE são encontradas na substância cinzenta, ao passo que são baixas as concentrações na substância branca. A NSE também está presente em hemáceas e mesmo a mínima hemólise pode aumentar a NSE sérica. Tem alta estabilidade em fluidos biológicos e pode difundir-se facilmente do meio extracelular para o líquido, podendo, então, ser mensurada nesse líquido e no sangue. Atinge o sangue uma vez que, no dano hipóxico-isquêmico, existe quebra da integridade da

barreira hemato-encefálica, permitindo a passagem da enzima até a corrente sanguínea. A NSE tem uma meia-vida de aproximadamente 24h<sup>43</sup>.

Alguns centros têm investigado a NSE como marcador de prognóstico da extensão da isquemia cerebral em pacientes em coma pós-PCR.

Um estudo importante, que marcou o início da investigação da NSE como fator prognóstico pós-PCR, foi o de Fogel et al.<sup>45</sup> no final da década de 90. Nesse estudo, foram feitas dosagens diárias de NSE durante sete dias pós-reanimação em 43 pacientes coronarianos. Quando foram comparados os pacientes que haviam recuperado a consciência com os que permaneciam comatosos, identificaram-se valores significativamente mais elevados de NSE no grupo dos comatosos. O pico enzimático ocorreu em 48h. Retrospectivamente, definiu-se que valores acima de 33 ng/ml prediziam coma persistente com especificidade de 100% e sensibilidade de 80%.

Martens et al.<sup>15</sup> estudaram o uso da S-100B e da NSE como preditor da recuperação da consciência em pacientes após anóxia cerebral global secundária à PCR. As dosagens foram feitas no sangue e no líquido e todas foram significativamente mais elevadas naqueles pacientes que não recuperaram a consciência. O racional para dosar as duas proteínas é o fato de que elas têm origens em diferentes células nervosas: a S-100B é principalmente um marcador de dano glial e a NSE, de dano neuronal. Interessante foi a correlação encontrada entre os níveis de S-100B e NSE do sangue e do líquido, o que torna o sangue um material ainda mais atraente para análise, em razão de eliminar os riscos inerentes a uma punção lombar em pacientes instáveis e com possível edema

cerebral. Rosén et al.<sup>46</sup> demonstraram também a existência de uma boa correlação entre os níveis séricos de NSE e S-100B.

Outro estudo prospectivo com enfoque semelhante foi o de Schoerkhueber et al.<sup>47</sup>, que fizeram dosagens seriadas de NSE em pacientes reanimados pós-PCR às 6h, 12h, 24h, 48h e 72h e as compararam com o desfecho neurológico em seis meses, medido pela *Cerebral Performance Category*. Às 6h, não houve diferença entre os grupos. No grupo com desfecho ruim, os níveis de NSE foram significativamente mais elevados e foram aumentando progressivamente, atingindo valores máximos em 72h. Com um ponto de corte estabelecido em 16,4 µg/l em 72h, chegou-se a uma sensibilidade de 70% e a uma especificidade de 100%.

Zandeberg et al.<sup>48</sup> publicaram uma metaanálise envolvendo 14 estudos de prognóstico no coma pós-PCR, na qual avaliaram o papel de marcadores bioquímicos dosados no líquido e no plasma em predizer um mau prognóstico neurológico, definido como morte ou estado vegetativo. Identificaram apenas a dosagem de CK-BB >204 ng/l no líquido como preditor confiável. A NSE não foi satisfatória como instrumento prognóstico nesta análise, parecendo refletir apenas a resposta inflamatória que acompanha a isquemia. Porém, esses resultados basearam-se em estudos retrospectivos nos quais os médicos assistentes estavam cientes dos resultados.

Estudos posteriores a esses sugerem que a NSE tem sim papel importante como preditor de desfecho na encefalopatia anóxica pós-PCR. Pacientes que morrem nos primeiros seis meses após a parada cardíaca têm níveis significativamente mais elevados de NSE do que sobreviventes. Recentemente,

inclusive, um trabalho mostrou que os níveis de NSE e S-100B aumentam durante as primeiras 48h na maioria dos pacientes, mas caem a valores muito baixos logo a seguir nos sobreviventes, o que não acontece nos não-sobreviventes, que vão apresentar pico para NSE nas 96h e para S-100B nas 120h. Isso parece ser o resultado de uma lesão cerebral mais extensa e persistente nos não-sobreviventes. A duração do tempo de anóxia foi significativamente mais prolongada no grupo dos não-sobreviventes, o que novamente sugere a existência de uma correlação entre a extensão da lesão cerebral com os níveis de NSE<sup>49</sup>.

A hipotermia terapêutica tem demonstrado melhorar os desfechos neurológicos em pacientes sobreviventes de paradas cardíacas em fibrilação ventricular<sup>50, 51</sup>. No estudo de Tiainen et al.<sup>52</sup> setenta pacientes ressuscitados pós-fibrilação ventricular foram randomizados para um protocolo de tratamento de hipotermia ( $33\pm 1$  °C) ou normotermia por 24h e avaliados em relação à sobrevivência em seis meses. No grupo dos hipotérmicos, os níveis de NSE foram significativamente mais baixos do que nos normotérmicos. Além disso, uma queda nos níveis foi observada entre 24 e 48h nesses pacientes, o que se associou a um melhor prognóstico. A explicação do porquê de a hipotermia proteger contra a lesão cerebral isquêmica vai além da redução do metabolismo cerebral simplesmente. A hipotermia parece interromper vários mecanismos envolvidos na gênese da lesão cerebral anóxica, prevenindo a injúria induzida por radicais livres, o dano à membrana celular e as lesões causadas pela liberação de neurotransmissores excitatórios<sup>53, 54</sup>.

Os resultados de Meynaar et al.<sup>55</sup> são semelhantes a outros já descritos, com níveis de NSE mais elevados em pacientes que não recuperaram a



consciência, com diferença significativa em 24 e 48h. Além disso, os níveis de NSE aumentaram naqueles que permaneceram comatosos, atingindo valores máximos em 48h, enquanto continuaram baixos naqueles que recuperaram a consciência. Esses autores sugerem que a combinação da persistência do coma com NSE acima do ponto de corte nas 48-72h pós-PCR possa substituir o uso do potencial evocado somatossensorial como marcador prognóstico na encefalopatia anóxica, sem perder muito em acurácia.

Em resumo, a parada cardiorrespiratória é uma emergência médica muito freqüente dentro dos hospitais e tem altas taxas de morbidade e mortalidade, a despeito dos constantes refinamentos nas técnicas de reanimação e treinamento de pessoal. O sucesso da reanimação cardiorrespiratória é determinado, enfim, pelo desfecho neurológico individual de cada paciente. Prognosticar desfecho neurológico tem enormes implicações éticas e socioeconômicas. Isolar fatores que possam estar relacionados com mortalidade e com lesão cerebral irreversível é pertinente, porque permite a identificação de pacientes com chances mínimas de se beneficiarem de manobras de reanimação e de cuidados intensivos pós-reanimação. Dessa forma, é possível reduzir o sofrimento injustificável de pacientes e de suas famílias, além de amenizar os custos em saúde pública.

Por isso, razões éticas e econômicas levam médicos a estudar desfechos em terapia intensiva. Uma decisão incorreta de não iniciar ou retirar um tratamento pode resultar numa morte evitável. Por outro lado, tratamentos invasivos podem causar sofrimento desnecessário e indesejável a pacientes incuráveis. Conhecer

desfechos de doenças críticas permite que informações confiáveis sejam dadas a pacientes e suas famílias.

A avaliação prognóstica da chance de sobrevivida e da extensão da lesão cerebral pós-PCR é essencial para a seleção apropriada de pacientes para cuidados intensivos, especialmente onde os recursos são limitados e os leitos, insuficientes.

A identificação de um marcador prognóstico bioquímico, de baixo custo e de fácil aplicação, com alta acurácia para selecionar pacientes com prognóstico neurológico desfavorável é de grande utilidade no que se refere ao auxílio na tomada de decisões a respeito da alocação dos recursos em terapia intensiva.

Nesse contexto, até o momento, existem evidências favoráveis ao papel da NSE como marcador de prognóstico pós-PCR, mas há ainda muito campo para pesquisa antes de utilizá-la clinicamente como um instrumento para orientar decisões de interrupção de tratamento.

## HIPÓTESE

Níveis elevados de NSE no sangue de pacientes pós-PCR são indicadores de sofrimento cerebral e podem ser utilizados como marcadores de desfecho desfavorável (morte/ estado vegetativo persistente).

## OBJETIVOS

Primário: investigar o valor prognóstico da NSE como preditor precoce de desfecho desfavorável em pacientes pós-parada cardiorrespiratória intra-hospitalar, medido pela *Glasgow Outcome Scale* em seis meses.

Secundários: 1- analisar variáveis clínicas dos pacientes e das PCR; 2- estabelecer pontos de cortes para as dosagens de NSE e para a Escala de Coma de Glasgow que indiquem desfechos desfavoráveis ; 3- testar a correlação entre o tempo de duração da PCR e os níveis de NSE.

## REFERÊNCIAS

1. Niemann JT. Cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1992; 327:1075-80.
2. Eisenberg MS, Mengert TJ. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001; 344:1304-13.
3. Boehringer-Ingelheim. 2005; Acesso em: URL:[http://www.boehringer-ingelheim.com.br/conteudo\\_imprensa\\_texto.asp?conteudo=8&texto=277](http://www.boehringer-ingelheim.com.br/conteudo_imprensa_texto.asp?conteudo=8&texto=277).
4. Edgren E, Hedstrand U, Nordin M, Rydin E, Ronquist G. Prediction of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1987; 15:820-5.
5. Lee KH, Angus DC, Abramson NS. Cardiopulmonary resuscitation: what cost to cheat death? *Crit Care Med* 1996; 24:2046-52.
6. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *Jama* 1960; 173:1064-7.
7. Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF, Epstein FH. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* 1983; 309:569-76.
8. El-Menyar AA. The resuscitation outcome: revisit the story of the stony heart. *Chest* 2005; 128:2835-46.
9. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation* 2004; 110:3385-97.
10. The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support. Advanced Life Support Working Group of the European Resuscitation Council. *Bmj* 1998; 316:1863-9.
11. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part I. Introduction. *Jama* 1992; 268:2171-83.
12. [National Consensus on Cardiorespiratory Resuscitation]. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66:375-402.
13. Peterson MW, Geist LJ, Schwartz DA, Konicek S, Moseley PL. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in a medical intensive care unit. *Chest* 1991; 100:168-74.
14. Zingler VC, Pohlmann-Eden B. Diagnostic pitfalls in patients with hypoxic brain damage: three case reports. *Resuscitation* 2005; 65:107-10.
15. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29:2363-6.

16. Treanor G, Spearpoint K, Brett S. Survival from in-hospital cardiac arrest: the potential impact of infection. *Resuscitation* 2005; 64:59-62.
17. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *Jama* 2004; 291:870-9.
18. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 58:297-308.
19. Prado KF LS, Bohel JA, Vieira SRR. Estudo de 87 pacientes internados no CTI após reanimação cardiopulmonar. *Rev Bras Terap Intens* 1990; 2:90-94.
20. Moreira DM, Mariante Neto G, Oliveira MW, et al. Retrospective study of the survival of patients who underwent cardiopulmonary resuscitation in an intensive care unit. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78:545-52.
21. Ballew KA, Philbrick JT, Caven DE, Schorling JB. Predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. A moving target. *Arch Intern Med* 1994; 154:2426-32.
22. Bialecki L, Woodward RS. Predicting death after CPR. Experience at a nonteaching community hospital with a full-time critical care staff. *Chest* 1995; 108:1009-17.
23. Brindley PG, Markland DM, Mayers I, Kutsogiannis DJ. Predictors of survival following in-hospital adult cardiopulmonary resuscitation. *Cmaj* 2002; 167:343-8.
24. van Walraven C, Forster AJ, Stiell IG. Derivation of a clinical decision rule for the discontinuation of in-hospital cardiac arrest resuscitations. *Arch Intern Med* 1999; 159:129-34.
25. van Walraven C, Forster AJ, Parish DC, et al. Validation of a clinical decision aid to discontinue in-hospital cardiac arrest resuscitations. *Jama* 2001; 285:1602-6.
26. Erecinska M, Silver IA. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol* 2001; 128:263-76.
27. Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, Warner DS. Brain oxygenation and energy metabolism: part I-biological function and pathophysiology. *Neurosurgery* 2002; 51:289-301.
28. Budd SL. Mechanisms of neuronal damage in brain hypoxia/ischemia: focus on the role of mitochondrial calcium accumulation. *Pharmacol Ther* 1998; 80:203-29.
29. Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:213-7.
30. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001; 18:491-8.
31. Mullner M, Sterz F, Domanovits H, Behringer W, Binder M, Laggner AN. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients

- resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 1997; 23:1138-43.
32. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS. Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med* 1999; 27:1965-73.
  33. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989; 46:753-6.
  34. Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med* 2000; 28:721-6.
  35. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994; 343:1055-9.
  36. Nakabayashi M, Kurokawa A, Yamamoto Y. Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2001; 27:1210-4.
  37. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998; 352:1808-12.
  38. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:213-9.
  39. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21:171-6.
  40. Celtik C, Acunas B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev* 2004; 26:398-402.
  41. Strauss GI, Christiansen M, Moller K, Clemmesen JO, Larsen FS, Knudsen GM. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2001; 7:964-70.
  42. Regner A, Kaufman M, Friedman G, Chemale I. Increased serum S100beta protein concentrations following severe head injury in humans: a biochemical marker of brain death? *Neuroreport* 2001; 12:691-4.
  43. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:19-26.
  44. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:750-4.
  45. Fogel W, Krieger D, Veith M, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997; 25:1133-8.
  46. Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 49:183-91.

47. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999; 30:1598-603.
48. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 2001; 27:1661-7.
49. Pfeifer R, Borner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005; 65:49-55.
50. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346:557-63.
51. Safar P, Behringer W, Bottiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med* 2002; 30:S140-4.
52. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003; 34:2881-6.
53. Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346:612-3.
54. Curfman GD. Hypothermia to protect the brain. *N Engl J Med* 2002; 346:546.
55. Meynaar IA, Straaten HM, van der Wetering J, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2003; 29:189-95.



Serum Neuron-Specific Enolase as Early Predictor of Outcome After In-Hospital Cardiac Arrest

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Complexo Hospitalar Santa Casa  
Porto Alegre, RS, Brazil

Rech TH, Vieira SRR, Nagel F, Brauner JS, Scalco R

Key Words: Neuron-Specific Enolase, Cardiac Arrest, Prognosis.

Corresponding Adress:  
Rech, Tatiana H.  
Serviço de Medicina Intensiva  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
1876 General Couto de Magalhães St, Apartment 401  
Zip Code 90540-130, Porto Alegre, RS, Brazil  
E-mail: [tatianarech@terra.com.br](mailto:tatianarech@terra.com.br)

## ABSTRACT

## SERUM NEURON-SPECIFIC ENOLASE AS EARLY PREDICTOR OF OUTCOME AFTER IN-HOSPITAL CARDIAC ARREST

Rech, TH; Vieira, SRR; Nagel, F; Brauner, JS; Scalco, R.  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Porto Alegre, Brazil.

**Introduction:** Cardiac arrest is a state of severe cerebral perfusion deficit. Patients recovering from a cardiopulmonary resuscitation are at great risk of subsequent death or incapacitating neurologic injury, including persistent vegetative state. Early definition of neurologic prognosis for these patients has ethic and economic implications.

**Objectives:** To investigate the prognostic value of serum Neuron-Specific Enolase (NSE) in predicting outcome in patients early after a cardiac arrest.

**Methods:** Forty-five patients resuscitated from in-hospital cardiac arrest were prospectively studied from June/2003 to January/2005. Blood samples were collected once in each patient, between 12 and 36 hours after the arrest, for NSE measurements. Outcome was evaluated using the Glasgow Outcome Scale (GOS) six months after the event. The Mann-Whitney U test was used to compare patients with unfavourable outcome-Group 1 (GOS 1, 2) with patients with favourable outcome-Group 2 (GOS 3,4,5).

**Results:** Age and sex were not different between groups. Cardiac causes were responsible for 37.2% of the cardiopulmonary resuscitations. All non-bystander arrests occurred in Group 1. Asystole was the most common arrest

rhythm, more frequently seen in Group 1 ( $p=0.046$ ). The mean score on Glasgow Coma Scale was  $6.1\pm 3$  in Group 1 and  $12.1\pm 3$  in Group 2 ( $p < 0.001$ ). The mean time to NSE sampling was  $20.2\pm 8.3$  in Group 1 and  $28.4\pm 8.7$  in Group 2 ( $p=0.013$ ). Two patients were excluded from analysis because of hemolysis. At six months, good outcome was achieved in nine patients (19.6%), thirty patients (69.8%) died and four (9.3%) evolved to a persistent vegetative state. The 34 patients (81.4%) with unfavourable outcome (GOS 1, 2) had significantly higher NSE levels than those with a favourable outcome (median NSE 44.24 ng/ml range 8.1-370 vs 25.26 ng/ml range 9.28-55.41;  $p=0.034$ ).

**Discussion and conclusion:** Outcome after a cardiac arrest is mostly determined by the degree of hypoxic brain damage and serum NSE level is a valuable early adjunctive parameter for assessing outcome in these patients.

**KEY WORDS:** neuron-specific enolase; cardiac arrest; prognosis.

## INTRODUCTION

Since the introduction of closed-chest cardiac massage in 1960<sup>1</sup>, several advances have been made in the cardiopulmonary resuscitation area<sup>2</sup>. In spite of that, the morbidity and mortality associated with a cardiac arrest remain extremely high<sup>3, 4</sup>. Cardiac arrest is a state of severe cerebral perfusion deficit and the extent of the neurological damage is closely related to the duration of the cerebral ischemia<sup>5, 6</sup>. The dysfunction severity may vary from a mild to moderate disability to a persistent vegetative state. It is estimated that 80% of sudden death survivors remain in a coma for varying lengths of time, and a full neurological recovery is still a rare event<sup>7</sup>. The possibility of an irreversible anoxic brain damage must be taken into account soon after the arrest.

For ethical and economic reasons, the prognostic evaluation of the chances of survival and the extension of the ischemic brain damage after a cardiac arrest is essential for an adequate selection of patients for critical care. Several clinical, neuroimaging and electrophysiological methods have been used for that purpose<sup>8-11</sup>. Often, their achievement is difficult due to sedation and hemodynamic instability, commonly seen in these critically ill patients. Biochemical markers, on the other hand, have shown advantages in this scenario, because of their easy applicability at the bedside and their low costs.

Ischemic neuronal injury produces cerebral enzyme leaking, which can be measured in blood and in cerebrospinal fluid<sup>12, 13</sup>. Blood measurements have the advantage of avoiding the need for a lumbar puncture. The S-100B protein and neuron-specific enolase (NSE) are known markers of ischemic cerebral damage

already evaluated in traumatic brain injury<sup>14, 15</sup>, in stroke<sup>16</sup>, in perinatal asphyxia<sup>17</sup>, in fulminant hepatic failure<sup>18</sup>, in brain death<sup>19</sup> and, with great interest, in anoxic encephalopathy after cardiac arrest<sup>20</sup>.

NSE is the neuronal form of the glycolytic enzyme enolase, which is found in cytoplasm and almost exclusively in neurons and cells of neuroendocrine origin. It is a dimeric form compounded of two  $\gamma$  subunits that converts 2-phosphoglycerate into phosphoenolpyruvate. Its half-life is approximately 24h (hours) and can be measured in blood and in cerebrospinal fluid<sup>21, 22</sup>.

The objective of this study is to evaluate prospectively the association of NSE levels with the outcome of patients six months after a cardiac arrest, as measured by the Glasgow Outcome Scale (GOS)<sup>23</sup>. The secondary goals are: 1- to analyse clinical variables of the patients and the arrests; 2- to establish a cutoff value for NSE and Glasgow Coma Scale (GCS) that can indicate an unfavourable outcome; 3- to test the correlation between the duration of resuscitation efforts and the NSE levels.

## PATIENTS AND METHODS

We prospectively evaluated 45 patients who survived an in-hospital cardiac arrest in the period from June 2003 to January 2005 at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the Complexo Hospitalar Santa Casa, two tertiary level university hospitals in Porto Alegre, Brazil. We included patients that were successfully resuscitated after a cardiac arrest, defined by the absence of central pulses and

effective spontaneous ventilation, in the rhythms of ventricular fibrillation, pulseless ventricular tachycardia, pulseless electrical activity and asystole, which survived at least 12h after the event and from which an informed consent was obtained from the next of kin. The study was approved by the ethical committees of both hospitals. We excluded patients under age of 16, drug intoxication and accidental hypothermia victims, those with neoplastic diseases known to increase NSE levels, those with cardiac arrest from neurological causes, stroke (ischemic and/or hemorrhagic) or traumatic brain injury in the previous thirty days, intracranial hypertension of any etiology and patients submitted to extracorporeal circulation in the previous thirty days.

Patients were evaluated regarding to age, sex, cause of cardiac arrest, initial rhythm of arrest, duration of resuscitation efforts, time of cardiac arrest, presence or absence of bystander, presence of sepsis before the arrest, functional capacity before the arrest, GCS, pupillary reaction, necessity of sedation and vasopressors after the arrest and time interval to blood sampling for NSE measurement. Resuscitation protocols were performed according to the American Heart Association (AHA) guidelines<sup>24</sup>. Every resuscitated patient was admitted to an intensive care unit (ICU), and the care provided followed the routine of the units, without any interference from the researchers. Routine care included intensive monitoring, mechanical ventilation, arterial and central venous catheters, pulmonary artery catheter when indicated and renal replacement therapy as needed. A neurological examination was performed (GCS and pupillary reaction to light) together with blood sampling for NSE measurement in a single time point

between 12 and 36h after cardiac arrest. Assistant physicians were unaware of the results of NSE measurements.

Blood samples were withdrawn through peripheral vein puncture, centrifuged for ten minutes at 2500 rotation per minute and one ml of serum was frozen and stored at a temperature of -86 °C. Hemolised samples were considered as lost. NSE measurements were performed through eletrochemoluminescence (ECLIA), by sandwich technique, using NSE kits (Roche®) and Elecsys 2010 analyzer (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim). All samples were analyzed in a single time point, in duplicate and with intra and inter-assay precision controls. NSE measurements were performed in seven control individuals. The surviving patients were contacted six months after the date of the cardiac arrest, by phone call, in order to evaluate neurological status measured by the Glasgow Outcome Scale (Table 1).

For the purpose of this study, the outcomes were dycotomized in two groups: Group 1 was composed of patients that died or developed a persistent vegetative state (GOS 1 and 2). Group 2 was formed by patients that recovered consciousness (GOS 3, 4 and 5). A patient was considered conscious if he/she was awake or could obbey simple commands at least once.

### Statistical Analysis

Symmetrical quantitative data are presented as mean and standard-deviations and the asymmetrical data, as median and interquartile ranges; qualitative data as absolute numbers and percentuals. In the comparison between

groups the Mann-Whitney U test, Student *t* test, Chi-square and Fisher's exact tests were used as appropriate. The discriminative power of NSE and GCS to predict an unfavourable outcome was evaluated by the analysis of receiver-operating characteristics (ROC) curve. The correlation between duration of resuscitation efforts and NSE levels were evaluated with the Spearman correlation test. The significance level was set at a  $p < 0.05$ . Statistical analysis was performed using SPSS 12.0 software package (SPSS Inc. Chicago II, USA).

## RESULTS

From the 45 patients evaluated, two were excluded from analysis because sample hemolysis prevented from NSE measurement. In the remaining 43 patients, thirty patients (69.8%) died (GOS 1) and four patients (9.3%) developed a persistent vegetative state (GOS 2), accounting for 34 patients in Group 1. Nine patients (20.9%), which constituted Group 2, had a favourable outcome in six months (GOS 3, 4 and 5). One of them survived with severe disability (GOS 3) and eight survived with minimal disability (GOS 4 and 5).

From the 43 patients studied, twenty three (53%) were hospitalized on clinical wards before the event, and the remaining on surgical wards. Before the admission in which the cardiac arrest occurred, 14 patients (32.6%) had only household activities and three of whom were bedridden. These findings did not differ between Groups 1 and 2. Cardiac causes were responsible for 37.2% of the cardiopulmonary resuscitations. Other etiologies included hypoxia, hyperkalemia,



hypovolemia, acidosis, gastric content aspiration and anesthetic complications, with an even distribution between groups.

Clinical characteristics of patients, cardiac arrest features, neurological examination, need for sedation and vasopressors and time of NSE sampling are shown in Table 2. There were no differences regarding age, sex, bystander arrests, duration of resuscitation efforts, presence of sepsis before arrest, functional capacity before arrest and need for sedation and vasopressors between groups. The most commonly used sedative was Midazolam and the analgesic was Fentanyl. In 19% of patients the cardiac arrests occurred in ventricular fibrillation, with a greater proportion in Group 2. Cardiopulmonary resuscitations occurring from 11 p.m. to 7a.m. had an in-hospital mortality of 100% and all patients belonged to group 1. Bystander arrests accounted for 74% of the total, with even distribution between groups.

All patients from Group 2 presented pupillary reactivity to light, while 14 patients (41%) from Group 1 had absent pupillary reactivity, this was significantly different between groups. GCS score was significantly lower in the evaluation of the Group 1 patients, when compared with the Group 2 patients. A ROC curve analysis for GCS identified an area under the curve (AUC) of  $0.89 \pm 0.058$  (CI 95% 0.77-1.0) (Figure 1). Establishing a cutoff below 9 in the GCS for unfavourable outcomes, a specificity of 78% and sensitivity of 82% were reached, with a positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of 93% and 54%, respectively. There was no difference regarding the necessity for sedation or vasopressors between groups.

The NSE levels measured early between 12 and 36h are significantly higher in those patients with unfavourable outcome in six months, when compared to patients with favourable outcomes (median NSE 44.24 ng/ml range 8.1-370 vs 25.26 ng/ml range 9.28-55.41;  $p=0.034$ ) (Figure 2). NSE levels are significantly higher in Group 2 patients when compared with controls ( $10.11 \pm 3$  ng/ml),  $p = 0,023$ . The prognostic value of serum NSE in predicting unfavourable outcomes was evaluated with the use of a ROC curve. The AUC was  $0.73 \pm 0.08$  (CI 95% 0.56-0.90) (Figure 3). When a cutoff value of 60 ng/ml was established, we obtained a specificity of 100% and a sensitivity of 35%, a PPV and a NPV of 100% and 29%, respectively (Figure 4).

When deriving a combination that included NSE levels  $>60$  ng/ml, a GCS $<9$  or absence of pupillary reactivity to light the specificity was 77.8% and the sensitivity 88.2% for detection of unfavourable outcomes, with a PPV of 64% and a NPV of 94%.

There was no correlation between the duration of resuscitation efforts and the NSE levels ( $r=0.26$ ;  $p= 0.095$ ).

## DISCUSSION

The main finding of this study resides in the biochemical evidence that the brain ischemic damage produced during a cardiac arrest is closely related to the outcome of these patients . The NSE levels measured early in the course of brain injury are significantly higher in those patients with unfavourable outcomes (GOS 1

and 2) in six months when compared to patients with favourable outcomes (GOS 3, 4 and 5).

From the 43 patients analysed after in-hospital cardiac arrest, thirty patients (69.8%) died (GOS 1) and four patients (9.6%) evolved to a persistent vegetative state (GOS 2), accounting for 34 patients in Group 1. Nine patients (20.9%), which constituted Group 2, survived after six months with severe, moderate or mild disabilities (GOS 3, 4 and 5). This mortality rate is in agreement with other cohorts of in-hospital cardiac arrests, as the one of Bedell et al.<sup>25</sup>, which showed a six-month survival rate of 13% and the data from Peberdy et al.<sup>26</sup>, with a 17% hospital survival rate.

Forteen patients (32.6%) were already home restricted before the admission in which the cardiac arrest occurred, suggesting that this is a group of quite ill patients. This is a characteristic of the two tertiary level university hospitals in the study, which represent national referral centers for organ transplantation, oncology and major surgeries. The severity of illnesses of the patients and the fact that the arrests were exclusively in-hospital explain the majority of initial rhythms in asystole (81.4%), a finding that is in full accordance with the major epidemiological study regarding in-hospital cardiac arrests<sup>26</sup>. The presence of a bystander did not represent a difference in outcome between groups, contradicting literature data<sup>28, 29</sup>, most likely because of high rate of bystander cardiac arrests (74%) in this hospital setting study and because of unpowered sample size to show this difference. No patient that suffered a cardiac arrest between 11 p.m. and 7 a.m. was discharged home. In a previous study, Brindey et al.<sup>30</sup> had demonstrated that

cardiac arrests occurring in the same time frame is an independent predictor of bad prognosis, increasing three-fold the risk of not returning home after admission.

The score on GCS was significantly lower in non-survivors and in patients that evolved to a persistent vegetative state than in those that survived at six months. Edgren et al.<sup>31</sup> had already published in a multicenter study that the absent motor response to pain and the absent pupillary reaction to light at 48h are good clinical parameters to predict bad outcomes after global cerebral ischemia.

The most important feature of our study is the demonstration that increased NSE levels between 12 and 36h after a cardiac arrest are indicators of ischemic brain damage and of unfavourable outcome. The circulating levels of NSE in patients surviving a cardiopulmonary resuscitation associate significantly with six-month outcomes, evaluated by GOS and they are significantly higher in patients with bad outcomes. The maximal value of NSE (370 ng/ml) was measured in a patient that died. The samples were not collected in a specific time points, but between 12 and 36h ( $20.2 \pm 8.3$ h in Group 1 and  $28.4 \pm 8.7$ h in Group 2;  $p=0.013$ ). The NSE measurements were made earlier in this study and our results show that it is possible to maintain prognostic accuracy. These results are compatible with those found by Fogel et al.<sup>32</sup> and Schoerhuber et al.<sup>21</sup>, but they suggest that NSE measurement be made in 72h, when the highest NSE levels are detected. It is known that NSE values are relatively low at the beginning of ischemic brain injury, with a predictive power undesirably small in the first 6h. Böttiger et al.<sup>33</sup> found differences only after 24h. Rosén et al.<sup>34</sup> could not demonstrate the prognostic utility of NSE before the initial 48h. In contrast with the findings of those authors, our study demonstrates evidences that it is possible to establish an earlier

prognosis. The time difference of NSE sampling between groups, despite of being a methodological limitation, should not compromise the results, since NSE has an ascending curve with peak values around 72-96h<sup>21, 35</sup>. Because sampling occurred earlier in Group 1, we would have probably found an even greater difference between groups if they had happened at the same time. The fact that the sampling does not need to be made at a specific time point greatly boosts its clinical applicability, since the NSE measurement can be included in routine laboratory workup.

To predict a bad outcome in an individual patient after a cardiac arrest, a high specificity marker is essential. The main reason for that is to avoid falsely pessimist prognosis. When setting the cutoff value for NSE at 60 ng/ml an specificity of 100% and a sensitivity of 35% were reached, with a PPV and NPV of 100% and 29%, respectively. Twelve of the 43 patients studied were above the cutoff value, and all of them died. If those measurements had been used in decisions regarding withholding or withdrawing critical care for the patients, it would have represented a theoretical reduction of 63 days in the ICU length of stay, taking into account only this small cohort. Our cutoff, in the same manner as those from other published studies in this field, was established retrospectively, a limitation that requires further validation. Comparisons between cutoffs from different publications are also difficult at this time, because several methods of NSE measurements were employed in different studies<sup>21, 27, 32, 34-36</sup>.

This work did not establish a correlation between NSE levels and the duration of cardiac arrest, in disagreement to the expectations. The cerebral injury found in

anoxic encefalopathy is time-dependent<sup>37</sup>, so the longer the resuscitation efforts the higher the NSE levels should get. Possibly, the sample was too small to demonstrate this correlation.

Nowadays, the best method of establishing a prognosis in anoxic encefalopathy after cardiac arrest is made through the absence of bilateral cortical response to somato-sensory evoked potentials, a method unavailable in most centers<sup>9, 38</sup>. On the other hand, NSE measurement has low costs, is easily performed at bedside and does not suffer influences from sedation, as does the neurological examination. In this study, 25% of the patients received sedatives. These advantages make NSE a very attractive adjunctive method to be included in the prognostic arsenal to be used in patients after a cardiopulmonary resuscitation. Nevertheless, NSE has the shortcoming of not being measurable in the presence of hemolysis and in patients with neoplastic diseases that increase NSE levels. Recently, therapeutical hypothermia has shown to improve neurological outcomes in patients surviving cardiac arrest due to ventricular fibrillation<sup>39, 40</sup>. A recent study suggests that the use of therapeutic hypothermia reduces the prognostic value of NSE and S-100B protein in predicting bad outcomes after a cardiac arrest<sup>36</sup>, what does not seem to happen with the use of evoked potentials, that are unaffected by moderate hypothermia (33 °C)<sup>41</sup>.

A large, prospective, multicentric study, with a predefined cutoff value for NSE, which includes patients treated with therapeutical hypothermia, should be performed before NSE measurements can be included in clinical practice in

decision-making regarding the maintenance of care in critical patients suffering from coma after a cardiac arrest.

In summary, our study demonstrates that NSE levels measured early in the course of ischemic cerebral injury are significantly higher in patients with unfavourable outcomes when compared to patients with favourable outcomes. Considering that a prolonged cardiopulmonary resuscitation can produce irreversible anoxic brain damage, one of the major problems in the management of patients resuscitated after a cardiac arrest include decisions regarding the maintenance of artificial life support. Prognosis should be established as soon as possible in order to avoid futile interventions. NSE is a good adjunctive parameter for assessing outcomes in patients after a cardiac arrest, and should be part of their prognostic evaluation. A multimodal approach combining several methods for prognostic evaluation, including neurological examination, electrophysiologic studies, when available, and NSE measurements has to be used. We believe that this strategy may provide a more precise prognosis to these patients, to their families and to their physicians.

Table 1. Glasgow outcome Scale

GOS	Neurologic Outcome
GOS 1	Death
GOS 2	Persistent vegetative state
GOS 3	Severe disability (unable to live independently, but capable to follow commands)
GOS 4	Moderate disability (able to live independently, but unable to return to work/school)
GOS 5	Mild or no disability (able to return to work/school)

GOS= Glasgow Outcome Scale.

Table 2. Baseline characteristics of 43 patients resuscitated from in-hospital cardiac arrest

	Group I (GOS 1/2)	Group II (GOS 3/ 4/ 5)	p value
	n = 34	n = 09	-
Age (years) $\pm$ SD	63.9 $\pm$ 14	64.7 $\pm$ 11	0.89
Male sex , n (%)	14 (41)	6 (66)	0.26
Bystander CPR, n (%)	23 (68)	9 (100)	0.084
Initial rhythm			
VF/VT, n (%)	4 (12)	4 (44)	0.046
PEA/Asystole, n (%)	30 (88)	5 (55)	
CPR Time			
Between 7 am-5 pm, n (%)	6 (18)	5 (55)	0.014
Between 5 pm-11 pm, n (%)	12 (32)	4 (45)	
Between 11 pm-7 am, n (%)	16 (47)	0	
Duration > 15 min, n (%)	15 (44)	2 (22)	0.28
GCS $\pm$ SD	6.1 $\pm$ 3	12.1 $\pm$ 3	< 0.001
Pupillary reaction to light, n (%)	20 (59)	9(100)	0.02
Sedation use, n (%)	10 (29)	1 (11)	0.4
Vasopressor use, n (%)	22 (65)	7 (78)	0.69
Sepsis before CPR , n (%)	15 (44)	2 (22)	0.28
Independent life before CPR, n (%)	22 (65)	8 (89)	0.23
$\Delta$ T from NSE sampling, h*	20.2 $\pm$ 8.3	28.4 $\pm$ 8.7	0.013

GOS = Glasgow Outcome Scale; SD = Standard deviation; CPR = Cardiopulmonary resuscitation; VF = Ventricular fibrillation ; VT = Ventricular tachycardia; PEA= Pulseless electrical activity;GCS=Glasgow Coma Scale; NSE = Neuron-specific enolase.

\* Time elapsed from CPR until blood sampling for NSE measurement.



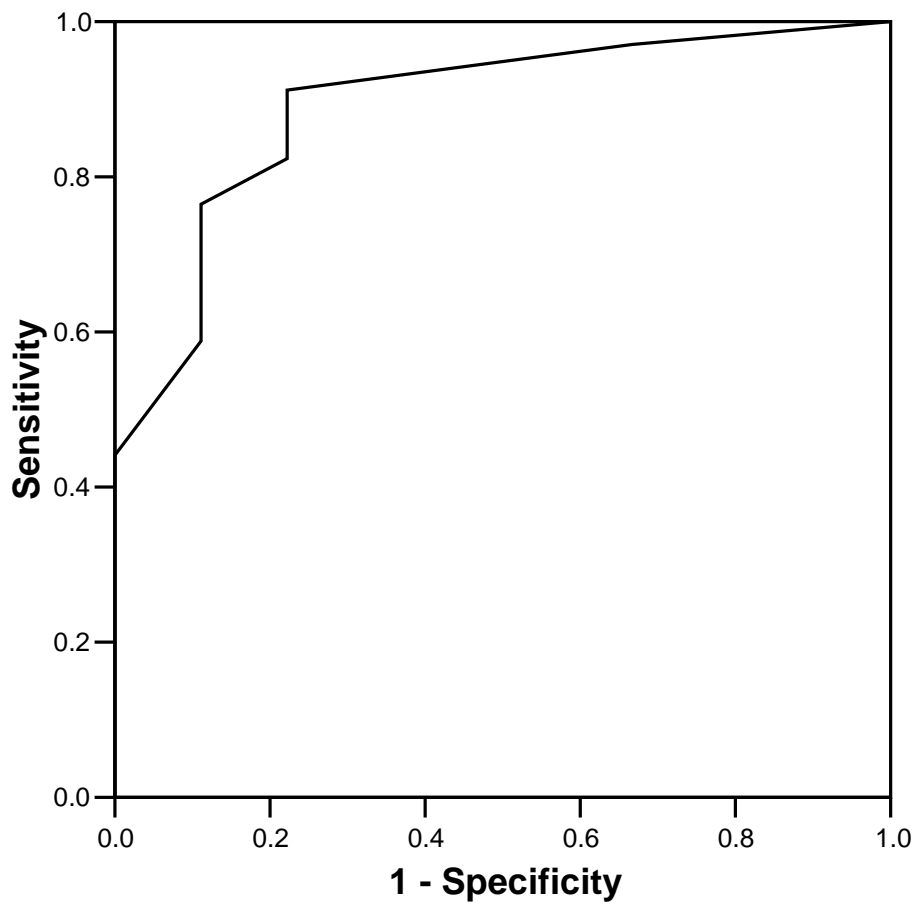


Figure 1. ROC curve for Glasgow Coma Scale (GCS) in patients after in-hospital cardiac arrest.

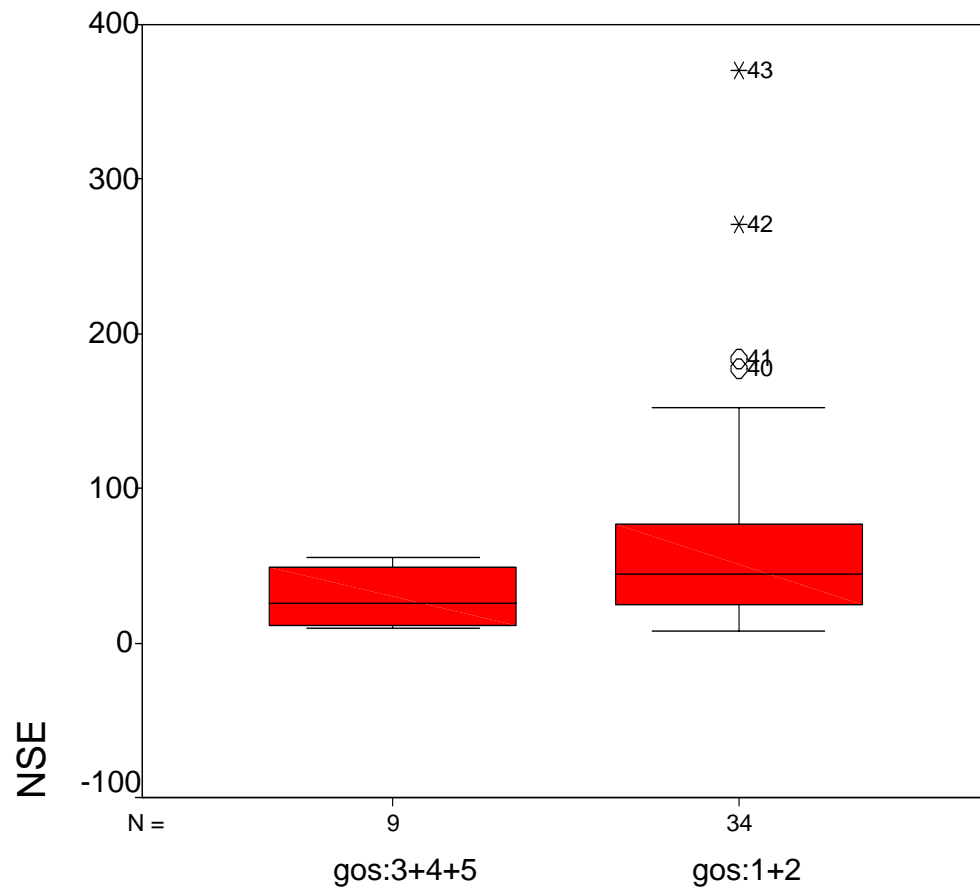


Figure 2. Boxplot showing median, interquartile ranges and 5%-95% percentiles for serum Neuron-Specific Enolase (NSE) of patients after in-hospital cardiac arrest in groups 1 and 2, in ng/ml.

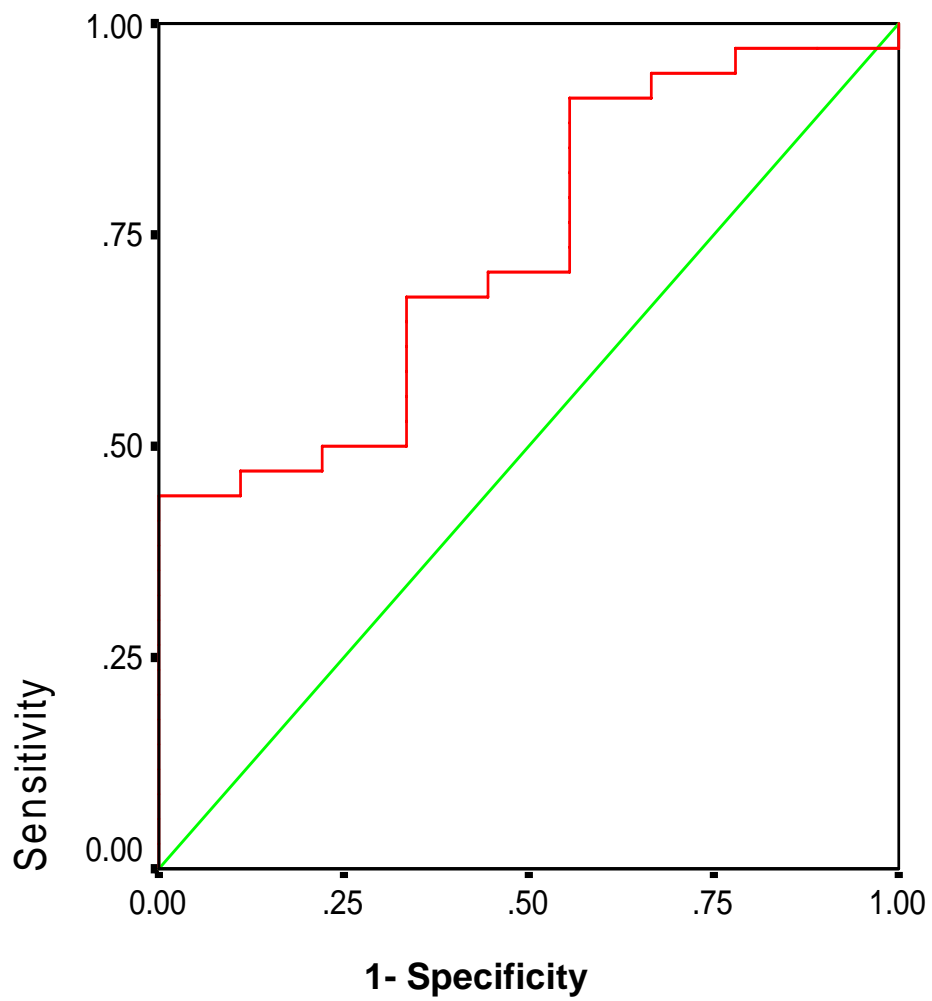


Figure 3. ROC curve for serum Neuron-Specific Enolase (NSE) of patients after in-hospital cardiac arrest.

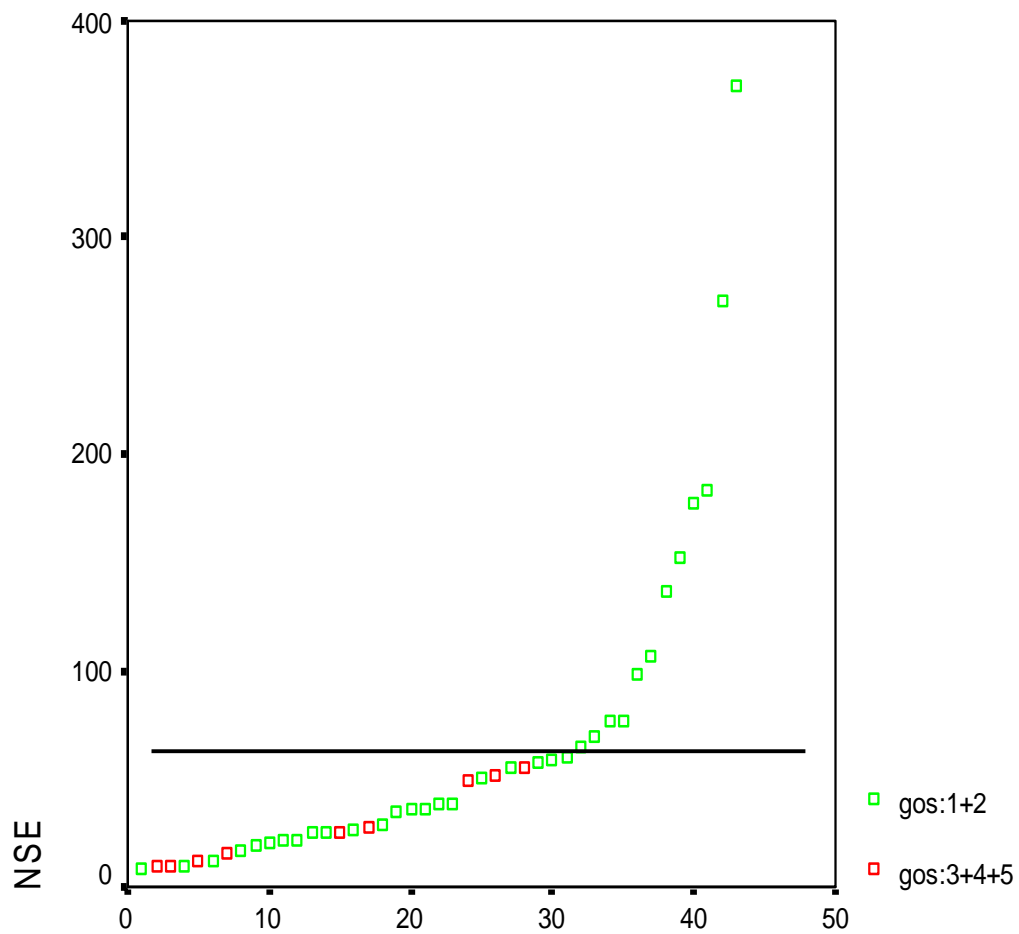


Figure 4. Definition of cutoff value for serum Neuron-Specific Enolase (NSE) in 60 ng/ml.

## REFERENCES

1. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *Jama* 1960; 173:1064-7.
2. Safar P, Behringer W, Bottiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med* 2002; 30:S140-4.
3. Eisenberg MS, Mengert TJ. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001; 344:1304-13.
4. El-Menyar AA. The resuscitation outcome: revisit the story of the stony heart. *Chest* 2005; 128:2835-46.
5. Mullner M, Sterz F, Domanovits H, Behringer W, Binder M, Laggner AN. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 1997; 23:1138-43.
6. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS. Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med* 1999; 27:1965-73.
7. Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:213-7.
8. Ballew KA, Philbrick JT, Caven DE, Schorling JB. Predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. A moving target. *Arch Intern Med* 1994; 154:2426-32.
9. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998; 352:1808-12.
10. Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med* 2000; 28:721-6.
11. Nakabayashi M, Kurokawa A, Yamamoto Y. Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2001; 27:1210-4.
12. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 2001; 27:1661-7.
13. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:19-26.
14. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001; 18:491-8.
15. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21:171-6.
16. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:213-9.

17. Celtik C, Acunas B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev* 2004; 26:398-402.
18. Strauss GI, Christiansen M, Moller K, Clemmesen JO, Larsen FS, Knudsen GM. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2001; 7:964-70.
19. Regner A, Kaufman M, Friedman G, Chemale I. Increased serum S100beta protein concentrations following severe head injury in humans: a biochemical marker of brain death? *Neuroreport* 2001; 12:691-4.
20. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29:2363-6.
21. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999; 30:1598-603.
22. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:750-4.
23. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1:480-4.
24. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: advanced cardiovascular life support: section 4: devices to assist circulation. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102:I105-11.
25. Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF, Epstein FH. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* 1983; 309:569-76.
26. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 58:297-308.
27. Pfeifer R, Borner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005; 65:49-55.
28. Bialecki L, Woodward RS. Predicting death after CPR. Experience at a nonteaching community hospital with a full-time critical care staff. *Chest* 1995; 108:1009-17.
29. van Walraven C, Forster AJ, Stiell IG. Derivation of a clinical decision rule for the discontinuation of in-hospital cardiac arrest resuscitations. *Arch Intern Med* 1999; 159:129-34.
30. Brindley PG, Markland DM, Mayers I, Kutsogiannis DJ. Predictors of survival following in-hospital adult cardiopulmonary resuscitation. *Cmaj* 2002; 167:343-8.
31. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994; 343:1055-9.
32. Fogel W, Krieger D, Veith M, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997; 25:1133-8.

33. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103:2694-8.
34. Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 49:183-91.
35. Meynaar IA, Straaten HM, van der Wetering J, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2003; 29:189-95.
36. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003; 34:2881-6.
37. Erecinska M, Silver IA. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol* 2001; 128:263-76.
38. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *Jama* 2004; 291:870-9.
39. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346:557-63.
40. Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346:612-3.
41. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005; 33:1736-40.

Valor da Enolase Específica do Neurônio como Marcador Prognóstico  
Precoce em Pacientes Pós-Parada Cardiorrespiratória  
Intra-Hospitalar

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Complexo Hospitalar Santa Casa  
Porto Alegre, RS, Brasil

Rech TH, Vieira SRR, Nagel F, Brauner JS, Scalco R

Palavras-Chave: Enolase específica do neurônio, parada  
cardiorrespiratória, prognóstico.

Endereço para correspondência:

Tatiana H. Rech

Serviço de Medicina Intensiva

Hospital de Clínica de Porto Alegre

Rua General Couto de Magalhães, 1876/401 CEP 90540-130, Porto Alegre, RS,  
Brasil

E-mail: [tatianarech@terra.com.br](mailto:tatianarech@terra.com.br)



## RESUMO

## VALOR DA ENOLASE ESPECÍFICA DO NEURÔNIO COMO MARCADOR PROGNÓSTICO PRECOCE EM PACIENTES PÓS-PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA INTRA-HOSPITALAR

Rech, TH; Vieira, SRR; Nagel, F; Brauner, JS; Scalco, R.  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Porto Alegre, Brasil.

**Introdução:** Uma parada cardíaca é um estado de grave hipoperfusão cerebral. Pacientes ressuscitados de paradas cardiorrespiratórias estão sob grande risco de vir a morrer ou de desenvolver lesão cerebral incapacitante, inclusive estado vegetativo persistente. Uma definição precoce do prognóstico neurológico desses pacientes tem implicações éticas e econômicas.

**Objetivos:** Investigar o valor prognóstico da Enolase Específica do Neurônio (NSE) em prever desfecho precocemente em pacientes sobreviventes pós-parada cardíaca.

**Métodos:** Foram estudados prospectivamente 45 pacientes reanimados pós-parada cardíaca intra-hospitalar, no período de junho de 2003 a janeiro de 2005. Amostras de sangue foram coletadas uma única vez em cada paciente, entre 12 e 36 horas após o evento, para as dosagens de NSE. O desfecho foi avaliado utilizando-se da *Glasgow Outcome Scale* (GOS) seis meses após a parada cardiorrespiratória. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar pacientes com desfechos desfavoráveis-Grupo 1 (GOS 1, 2) com pacientes com desfechos favoráveis-Grupo 2 (GOS 3,4,5).

**Resultados:** Idade e sexo não apresentaram diferenças entre os grupos. Causas cardíacas foram responsáveis por 37,2% das reanimações cardiopulmonares. Todas paradas cardíacas não assistidas ocorreram no Grupo 1. Assistolia foi o ritmo inicial mais comum de parada, sendo mais freqüente no Grupo 1 ( $p=0,046$ ). A média do escore na Escala de Coma de Glasgow foi  $6,1\pm 3$  no Grupo 1 e  $12,1\pm 3$  no Grupo 2 ( $p < 0,001$ ). O tempo médio de coleta de NSE foi  $20,2\pm 8,3$  no Grupo 1 e  $28,4\pm 8,7$  no Grupo 2 ( $p=0,013$ ). Dois pacientes foram excluídos da análise em razão de hemólise na amostra. Em seis meses, desfechos bons foram atingidos por nove pacientes (19,6%), trinta pacientes (69,8%) morreram e quatro (9,3%) evoluíram para estado vegetativo persistente. Os 34 pacientes (81,4%) com desfechos desfavoráveis (GOS 1, 2) tiveram níveis de NSE significativamente mais elevados do que aqueles com desfechos favoráveis (mediana NSE 44,24 ng/ml intervalo 8,1-370 vs 25,26 ng/ml intervalo 9,28-55,41;  $p=0,034$ ).

**Discussão e conclusão:** O desfecho após uma parada cardíaca é principalmente determinado pelo grau de lesão cerebral anóxica, e os níveis séricos precoces de NSE são bons parâmetros adjuntos na avaliação do desfecho desses pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** enolase específica do neurônio; parada cardíaca; prognóstico.

## INTRODUÇÃO

Desde a introdução da massagem cardíaca externa em 1960<sup>1</sup>, muitos avanços foram feitos nas técnicas de reanimação cardiorrespiratória<sup>2</sup>. Apesar disso, a morbimortalidade associada à parada cardíaca permanece muito elevada<sup>3, 4</sup>. A parada cardiorrespiratória (PCR) é um estado de severa hipoperfusão cerebral e a extensão do dano neurológico está intrinsecamente relacionada à duração da isquemia cerebral<sup>5, 6</sup>. A gravidade da disfunção pode variar desde leve ou moderada até estados vegetativos persistentes. Estima-se que 80% dos sobreviventes de morte súbita permanecem em coma por variáveis períodos de tempo e a recuperação neurológica completa ainda é um acontecimento raro<sup>7</sup>. A possibilidade de lesão cerebral anóxica irreversível precisa ser considerada precocemente pós-PCR.

Por razões éticas e econômicas, a avaliação prognóstica da chance de sobrevivência e da extensão da lesão isquêmica neurológica pós-PCR é essencial para a seleção adequada de pacientes para cuidados intensivos. Muitos métodos de diagnóstico clínico, de neuroimagem e eletrofisiológicos têm sido utilizados com esse propósito<sup>8-11</sup>. Frequentemente, sua execução é dificultada por estados de sedação e instabilidade hemodinâmica, comuns em pacientes críticos. Marcadores bioquímicos, por sua vez, têm mostrado vantagens nesse cenário, em razão da sua fácil aplicação à beira do leito e do seu baixo custo.

A lesão neuronal isquêmica produz a liberação de enzimas cerebrais que podem ser medidas no sangue e no líquido<sup>12, 13</sup>. A dosagem sanguínea tem a vantagem adicional de dispensar a necessidade de punção lombar. A proteína S-

100B e a enolase específica do neurônio (NSE) são conhecidos marcadores de dano cerebral isquêmico, já estudados no trauma de crânio<sup>14, 15</sup>, no acidente vascular cerebral<sup>16</sup>, na asfixia perinatal<sup>17</sup>, na insuficiência hepática fulminante<sup>18</sup>, na morte encefálica<sup>19</sup> e, com grande interesse, na encefalopatia anóxica pós-PCR<sup>20</sup>

A NSE é a forma neuronal da enzima glicolítica enolase, que é intracitoplasmática e encontrada quase exclusivamente nos neurônios e células de origem neuroendócrina, existindo em quantidades desprezíveis no sangue periférico. É uma forma dimérica composta por duas subunidades  $\gamma$ , que faz a conversão do 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato. Tem uma meia-vida de aproximadamente 24h (horas) e pode ser mensurada no sangue e no líquido<sup>21, 22</sup>.

O objetivo deste estudo prospectivo é investigar a associação entre os níveis de NSE com o desfecho seis meses pós-reanimação, medido pela *Glasgow Outcome Scale* (GOS)<sup>23</sup>. Os objetivos secundários são: 1- analisar variáveis clínicas dos pacientes e das PCR; 2- estabelecer pontos de cortes para as dosagens de NSE e para a Escala de Coma de Glasgow que indiquem desfechos desfavoráveis; 3- testar a correlação entre o tempo de duração da PCR e os níveis de NSE.

## PACIENTES E MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo em que foram avaliados 45 pacientes sobreviventes de PCR intra-hospitalar no período de junho de 2003 a janeiro de 2005 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Complexo Hospitalar Santa

Casa, dois hospitais universitários de Porto Alegre, RS, Brasil. Foram incluídos pacientes que tiveram PCR, definida pela ausência de pulsos centrais e ventilação espontânea efetiva, nos ritmos de fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sem pulso, atividade elétrica sem pulso e assistolia, que sobreviveram por pelo menos 12h após o evento e de cujos familiares obteve-se consentimento informado. O estudo foi aprovado nos Comitês de Ética de ambos hospitais (Termo de Consentimento Informado-Anexo 1). Foram excluídos pacientes com idade abaixo de 16 anos, intoxicados por drogas, vítimas de hipotermia acidental, portadores de doenças neoplásicas que sabidamente aumentassem NSE, doentes que tiveram causas neurológicas para a PCR, que tiveram acidente vascular cerebral ou trauma de crânio em menos de trinta dias, com hipertensão intracraniana de qualquer etiologia e os submetidos à circulação extracorpórea em menos de trinta dias.

Os pacientes foram avaliados quanto a idade, sexo, causa da PCR, ritmo inicial da PCR, duração da PCR, horário da PCR, presença ou não de PCR assistida, presença de sepse pré-PCR, capacidade funcional pré-PCR, Escala de Coma de Glasgow (GCS, do inglês *Glasgow Coma Scale*), reflexos pupilares, necessidade de sedação e vasopressores pós-PCR e tempo de coleta da NSE (Ficha de Avaliação-Anexo 2). O protocolo de atendimento da PCR seguiu as diretrizes da American Heart Association (AHA)<sup>24</sup>. Todos os pacientes reanimados ficaram internados no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) e foram atendidos dentro das rotinas de cada unidade, sem a interferência da equipe de pesquisa. As rotinas incluíram monitorização intensiva, ventilação mecânica, cateteres arteriais e venosos centrais, cateter de artéria pulmonar e terapia de substituição renal,

quando indicados. Foi realizado um exame neurológico (GCS e reflexo pupilar à luz) juntamente com a coleta de sangue para a dosagem de NSE num único momento entre 12 e 36h pós-PCR (Fluxograma do Estudo-Anexo 3). Os médicos assistentes não foram informados dos resultados das dosagens.

As amostras de sangue foram coletadas por punção de sangue periférico, centrifugadas por dez minutos a 2500 rotações/minuto, e um ml de soro foi congelado a -86 °C. Amostras hemolisadas foram consideradas perdidas. As dosagens de NSE foram feitas por técnica de eletroquimioluminescência (ECLIA), por princípio de *sandwich*, que utilizou *kits* de NSE (Roche®) e analisador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim). Todas as amostras foram analisadas num mesmo momento, em duplicata e com controles de precisão inter e intra-ensaio. Foram feitas dosagens em um grupo de controle de sete indivíduos. Os pacientes sobreviventes foram contatados após seis meses da data da PCR, via ligação telefônica, para avaliação do estado neurológico medido pela *Glasgow Outcome Scale* (Tabela 1).

Para o propósito deste estudo, os desfechos foram dicotomizados em dois grupos: o Grupo 1 foi composto pelos pacientes que morreram ou que evoluíram para estado vegetativo persistente (GOS 1 e 2). O Grupo 2 foi formado por pacientes que recuperaram a consciência (GOS 3, 4 e 5). Considerou-se que um paciente recuperou a consciência se, inequivocamente, acordou ou se foi capaz de obedecer a comandos simples pelo menos uma vez.

## Análise Estatística

Os dados quantitativos simétricos são apresentados como médias e desvios-padrão e os assimétricos, como medianas e intervalos interquartis; os dados qualitativos, em números absolutos e percentuais. Na comparação entre os grupos foram usados os testes U de Mann-Whitney, teste *t* de Student, Qui Quadrado e Exato de Fisher. O poder discriminativo da NSE e da GCS em prever desfecho desfavorável foi avaliado pela análise da curva ROC (do inglês, *receiver-operating characteristics*). Para testar a correlação entre o tempo de duração da PCR e os níveis de NSE utilizou-se o teste de correlação Spearman. Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ . Para a análise estatística foi utilizado o pacote de software SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA.).

## RESULTADOS

Dos 45 pacientes avaliados, dois foram excluídos da análise porque a hemólise da amostra impediu a dosagem da NSE. Dos 43 pacientes restantes, trinta (69,8%) morreram (GOS 1) e quatro (9,3%) evoluíram para estado vegetativo persistente (GOS 2), totalizando 34 pacientes no Grupo 1. Nove pacientes (20,9%), que constituíram o Grupo 2, tiveram desfecho favorável em seis meses (GOS 3, 4 e 5), tendo um deles ficado com seqüelas graves (GOS 3) e oito sobrevivido com seqüelas mínimas (GOS 4 e 5).

Desses 43 pacientes, vinte e três (53%) estavam internados em unidades clínicas antes do evento e o restante, em unidades cirúrgicas. Antes da admissão hospitalar em que ocorreu a PCR, 14 pacientes (32,6%) mantinham atividades restritas apenas ao domicílio, dos quais três eram acamados. Esses achados não apresentam diferenças significativas entre os grupos. Causas cardíacas foram responsáveis por 37,2% das reanimações cardiopulmonares. Outras etiologias incluíram hipoxemia, hipercalemia, hipovolemia, acidose, aspiração de conteúdo gástrico e complicações anestésicas, com distribuição semelhante entre os grupos.

As características clínicas dos pacientes, as características das PCRs, o exame neurológico, as necessidades de sedação e vasopressores e o tempo de coleta da NSE podem ser vistos na Tabela 2. Não houve diferenças entre idade, sexo, paradas assistidas, duração da PCR, presença de sepse pré-PCR, capacidade funcional pré-PCR e necessidade de sedação e vasopressores pós-PCR. O sedativo mais comumente utilizado foi Midazolam e o analgésico foi Fentanil. Em 19% dos pacientes as PCRs ocorreram em fibrilação ventricular, tendo havido taxa significativamente maior no Grupo 2. As reanimações cardiopulmonares que ocorreram no intervalo de horário das 23-07h apresentaram mortalidade de 100% e todos os pacientes pertenceram ao Grupo 1. As PCRs assistidas responderam por 74% do total de PCRs, com distribuição semelhante entre os grupos.

Todos os pacientes do Grupo 2 apresentavam reatividade pupilar à luz, ao passo que 14 pacientes (41%) do Grupo 1 tinham ausência desse reflexo, o que teve diferença estatística significativa. A pontuação na GCS foi significativamente



menor na avaliação dos pacientes do Grupo 1, quando comparados com os do Grupo 2. Uma análise com curva ROC foi feita para a GCS e identificou uma área sob a curva (AUC, do inglês *area under the curve*) de  $0,89 \pm 0,058$  (IC 95% 0,77-1,0) (Figura 1). Estabelecendo-se um ponto de corte abaixo de nove na GCS para desfechos ruins, atingiu-se especificidade de 78% e sensibilidade de 82%, com valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 93% e 54%, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos quanto à necessidade de sedação ou vasopressores.

Os níveis de NSE medidos precocemente entre 12 e 36h estão mais elevados naqueles pacientes com desfecho desfavorável em seis meses, quando comparados aos pacientes com desfecho favorável (mediana NSE 44,24 ng/ml intervalo 8,1-370 vs 25,26 ng/ml intervalo 9,28-55,41;  $p=0,034$ ) (Figura 2). As dosagens dos pacientes do Grupo 2 são mais elevadas do que as do Grupo de controle ( $10,11 \pm 3$  ng/ml), com  $p = 0,023$ . O valor prognóstico da NSE sérica em prever desfecho desfavorável foi avaliado pela análise da curva ROC. A AUC foi de  $0,73 \pm 0,08$  (IC 95% 0,56-0,90) (Figura 3). Ao se estabelecer um ponto de corte em 60 ng/ml, obteve-se uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 35%, um VPP e um VPN de 100% e 29%, respectivamente (Figura 4).

Ao se derivar uma combinação que incluiu NSE >60 ng/ml, GCS<9 ou ausência de reflexo pupilar, obteve-se especificidade de 77,8% e sensibilidade de 88,2% para detectar desfechos ruins, com VPP de 64% e VPN de 94%.

Não houve correlação entre o tempo de duração da PCR e os níveis de NSE ( $r=0,26$ ;  $p= 0,095$ ).

## DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é a evidência bioquímica de que a lesão cerebral isquêmica produzida durante uma parada cardíaca está intrinsecamente relacionada com o desfecho nesses pacientes. Os níveis de NSE coletados precocemente no curso da injúria cerebral são significativamente mais elevados em pacientes com desfechos desfavoráveis (GOS 1 e 2) em seis meses, quando comparados a pacientes com desfechos favoráveis (GOS 3, 4 e 5).

Dos 43 pacientes analisados após terem sido reanimados de paradas cardíacas intra-hospitalares, trinta (69,8%) morreram (GOS 1) e quatro (9,6%) evoluíram para estado vegetativo persistente (GOS 2), totalizando 34 pacientes no Grupo 1. Nove pacientes (20,9%), que compuseram o Grupo 2, sobreviveram após seis meses com seqüelas graves, moderadas ou leves (GOS 3, 4 e 5). Essa taxa de mortalidade está de acordo com outras coortes de paradas cardíacas intra-hospitalares, como a de Bedell et al.<sup>25</sup>, que mostrou uma sobrevida em seis meses de 13%, e como a de Peberdy et al.<sup>26</sup>, que teve uma sobrevida na alta hospitalar de 17%. A incidência de evolução para estado vegetativo persistente foi pequena (9,6%) nessa coorte quando comparada com a do estudo de Pfeifer et al.<sup>27</sup> (39%).

Quatorze pacientes (32,6%) mantinham atividades apenas em casa já antes da admissão em que ocorreu a PCR, o que indica um grupo de pacientes bastante doentes, o que é uma característica dos dois hospitais do estudo, por serem hospitais universitários de referência em transplante de órgãos, em oncologia e

em cirurgias de grande porte. A maior gravidade dos pacientes e o fato de as PCRs serem exclusivamente intra-hospitalares explicam o maior número de ritmos iniciais em assistolia (81,4%), o que está de pleno acordo com o maior estudo epidemiológico sobre PCRs intra-hospitalares<sup>26</sup>. A PCR ter sido assistida ou não não apresentou diferença entre os grupos, o que contraria a literatura<sup>28, 29</sup>, provavelmente em razão da alta taxa de PCRs assistidas (74%) desse estudo em ambiente hospitalar e de a amostra ser pequena, sem poder para mostrar diferença. Nenhum paciente que apresentou PCR entre 23 e 07h teve alta hospitalar. Brindey et al.<sup>30</sup> já haviam demonstrado que ter uma parada cardíaca na madrugada é fator independente de mau prognóstico, aumentando em três vezes o risco de não retornar para casa.

A pontuação na GCS foi significativamente menor nos pacientes não sobreviventes e que evoluíram para estado vegetativo persistente do que naqueles que sobreviveram em seis meses. Edgrem et al.<sup>31</sup> publicaram num estudo multicêntrico que a ausência de resposta motora à dor e a ausência de resposta pupilar à luz em 48h são bons parâmetros clínicos para predizer prognóstico ruim pós-PCR.

O achado mais importante deste estudo é a demonstração de que níveis elevados de NSE entre 12 e 36h pós-PCR são indicadores de sofrimento cerebral isquêmico e de desfecho desfavorável. As concentrações de NSE na circulação sistêmica de pacientes sobreviventes de uma reanimação cardiopulmonar associam-se com desfecho em seis meses, avaliado pela GOS, e estão significativamente mais elevadas em pacientes com desfechos desfavoráveis. O

valor máximo de NSE (370 ng/ml) foi medido num paciente que morreu. As coletas deste estudo não foram feitas em pontos específicos, mas entre 12 e 36h ( $20,2 \pm 8,3$ h no Grupo 1 e  $28,4 \pm 8,7$ h no Grupo 2;  $p=0,013$ ). O tempo de coleta de NSE neste estudo foi mais precoce e, contudo, os resultados demonstraram que é possível manter a acurácia prognóstica. Esses resultados são compatíveis com os de Fogel et al.<sup>32</sup> e Schoerhuber et al.<sup>21</sup>, os quais, porém, sugerem que as dosagens de NSE sejam feitas em 72h, que é o momento em que se atingem os valores máximos da enzima. Sabe-se que os valores de NSE são relativamente baixos no início da injúria cerebral isquêmica, tendo um poder preditivo muito baixo nas primeiras 6h. Boöttiger et al.<sup>33</sup> encontraram diferenças apenas a partir das 24h. Rosén et al.<sup>34</sup> não conseguiram demonstrar o valor prognóstico da NSE antes das 48h. Ao contrário desses autores, este estudo mostra que é possível estabelecer um prognóstico mais precoce. A diferença nos tempos de coleta de NSE entre os grupos, apesar de ser uma limitação metodológica, não deve comprometer os resultados, já que a NSE tem curva ascendente com pico em torno de 72-96h<sup>21, 35</sup>. As coletas mais precoces ocorreram no Grupo 1; então, provavelmente teria sido encontrada uma diferença ainda maior entre os grupos se tivessem ocorrido ao mesmo tempo. O fato das coletas não precisarem ser feitas num horário específico é uma vantagem adicional de grande aplicação prática, pois a dosagem de NSE pode ser incluída numa coleta de rotina dos exames do paciente.

Para se predizer individualmente um desfecho ruim após uma PCR, um marcador de alta especificidade é fundamental. A razão disso é evitar

prognósticos falsamente pessimistas. Definindo-se um ponto de corte para a NSE em 60 ng/ml, atingiu-se uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 35%, com VPP e VPN de 100% e 29%, respectivamente. Doze dos 43 pacientes estudados estavam acima do ponto de corte e todos morreram. Se essas dosagens tivessem sido utilizadas em decisões de suspensão de cuidados intensivos nesses pacientes, isso teria representado uma redução teórica de 63 dias de internação em CTI, somente nessa pequena coorte. O ponto de corte deste estudo, assim como os de todos os publicados até o momento, foi estabelecido retrospectivamente, uma limitação que requer validação futura. Comparações entre pontos de corte das diferentes publicações também são difíceis de serem feitas, porque diversos métodos de dosagens de NSE foram empregados nos diferentes trabalhos<sup>21, 27, 32, 34-36</sup>.

Esse estudo não conseguiu estabelecer correlação entre os níveis de NSE e o tempo de duração da PCR, o que vem de encontro às expectativas. A injúria cerebral na encefalopatia anóxica é tempo-dependente<sup>37</sup>; assim, a NSE deveria estar tanto mais elevada quanto maior a duração da isquemia cerebral. Possivelmente, a amostra teve poder insuficiente para mostrar essa correlação.

Atualmente, o melhor método para se estabelecer prognóstico na encefalopatia anóxica pós-PCR é através da ausência de resposta cortical bilateral ao potencial evocado somatossensorial, método indisponível na maioria dos centros<sup>9, 38</sup>. A NSE, por sua vez, é de baixo custo, fácil execução à beira do leito e não sofre influência da sedação, como é o caso do exame neurológico. Neste estudo, 25% dos pacientes receberam sedativos. Essas vantagens tornam a NSE

um método muito atrativo como parte do arsenal prognóstico para ser usado em pacientes pós-reanimação cardiopulmonar. Por outro lado, a NSE tem a desvantagem de não poder ser dosada na presença de hemólise e em pacientes portadores de doenças neoplásicas que aumentem a NSE. Recentemente, a hipotermia terapêutica tem demonstrado melhorar os desfechos neurológicos em pacientes sobreviventes de PCRs em fibrilação ventricular<sup>39, 40</sup>. Um estudo recente sugere que o uso da hipotermia terapêutica reduz o valor prognóstico da NSE e da proteína S-100B em prever desfechos ruins pós-PCR<sup>36</sup>, o que não ocorreu com o uso do potencial evocado, que não foi afetado pela hipotermia moderada (33°C)<sup>41</sup>.

Um estudo grande, multicêntrico, com ponto de corte definido prospectivamente, que inclua pacientes tratados com hipotermia terapêutica, precisa ser realizado antes que as dosagens de NSE possam ser incluídas como rotina na prática clínica de tomadas de decisões a respeito da manutenção dos cuidados de pacientes críticos em coma pós-PCR.

Em resumo, este estudo demonstra que níveis de NSE coletados precocemente no curso da injúria cerebral isquêmica estão significativamente mais elevados em pacientes com desfechos desfavoráveis quando comparados a pacientes com desfechos favoráveis. Considerando-se que uma reanimação cardiopulmonar prolongada pode produzir lesão cerebral anóxica irreversível, um dos maiores problemas no manejo de pacientes reanimados pós-PCR inclui as decisões a respeito da manutenção do suporte de vida artificial. Um prognóstico precoce deve ser estabelecido o mais cedo possível, para se evitar que

intervenções fúteis sejam instituídas. A NSE é um bom parâmetro adjunto na avaliação do desfecho em pacientes pós-PCR, devendo fazer parte dos exames prognósticos desses pacientes. A abordagem desses pacientes deve integrar múltiplos métodos de prognóstico, incluindo exames neurológicos, estudos eletrofisiológicos, quando disponíveis, e dosagens de NSE. Essa estratégia pode oferecer um prognóstico de maior certeza a esses pacientes, a seus médicos e a suas famílias.

Tabela 1. *Glasgow Outcome Scale*

GOS	Desfecho Neurológico
GOS 1	Morte
GOS 2	Estado vegetativo persistente
GOS 3	Déficit grave (incapaz de viver independente, mas capaz de obedecer a ordens)
GOS 4	Déficit moderado (capaz de viver independente, mas incapaz de voltar ao trabalho/escola)
GOS 5	Sem déficit/déficit leve (capaz de voltar ao trabalho/escola)

GOS = *Glasgow Outcome Scale*.

Tabela 2. Características de base dos 43 pacientes reanimados pós-PCR intra-hospitalar

	Grupo I (GOS 1 e 2)	Grupo II (GOS 3, 4, 5)	Valor de p
	n = 34	n = 09	-
Idade (anos) $\pm$ DP	63,9 $\pm$ 14	64,7 $\pm$ 11	0,89
Sexo masc, n (%)	14 (41)	6 (66)	0,26
PCR assistidas, n (%)	23 (68)	9 (100)	0,084
Ritmo inicial			
FV/TV, n (%)	4 (12)	4 (44)	0,046
AESP/Assistolia, n (%)	30 (88)	5 (55)	
Horário da PCR			
Entre 07-17h, n (%)	6 (18)	5 (55)	0,014
Entre 17-23h, n (%)	12 (32)	4 (45)	
Entre 23-07h, n (%)	16 (47)	0	
Duração > 15 min, n (%)	15 (44)	2 (22)	0,28
GCS $\pm$ DP	6,1 $\pm$ 3	12,1 $\pm$ 3	< 0,001
Reflexo pupilar à luz, n (%)	20 (59)	9(100)	0,02
Sedação, n (%)	10 (29)	1 (11)	0,4
Vasopressor, n (%)	22 (65)	7 (78)	0,69
Sepse pré-PCR, n (%)	15 (44)	2 (22)	0,28
Vida Independente pré-PCR, n (%)	22 (65)	8 (89)	0,23
$\Delta$ T da coleta da NSE, h*	20,2 $\pm$ 8,3	28,4 $\pm$ 8,7	0,013

GOS = *Glasgow Outcome Scale*; DP = Desvio-padrão da média; PCR = Parada cardiorrespiratória; FV = Fibrilação ventricular; TV = Taquicardia ventricular; AESP = Atividade elétrica sem pulso; GCS=*Glasgow Coma Scale*; NSE = Enolase específica do neurônio.

\* Tempo decorrido da PCR até o momento da coleta do sangue para processamento.



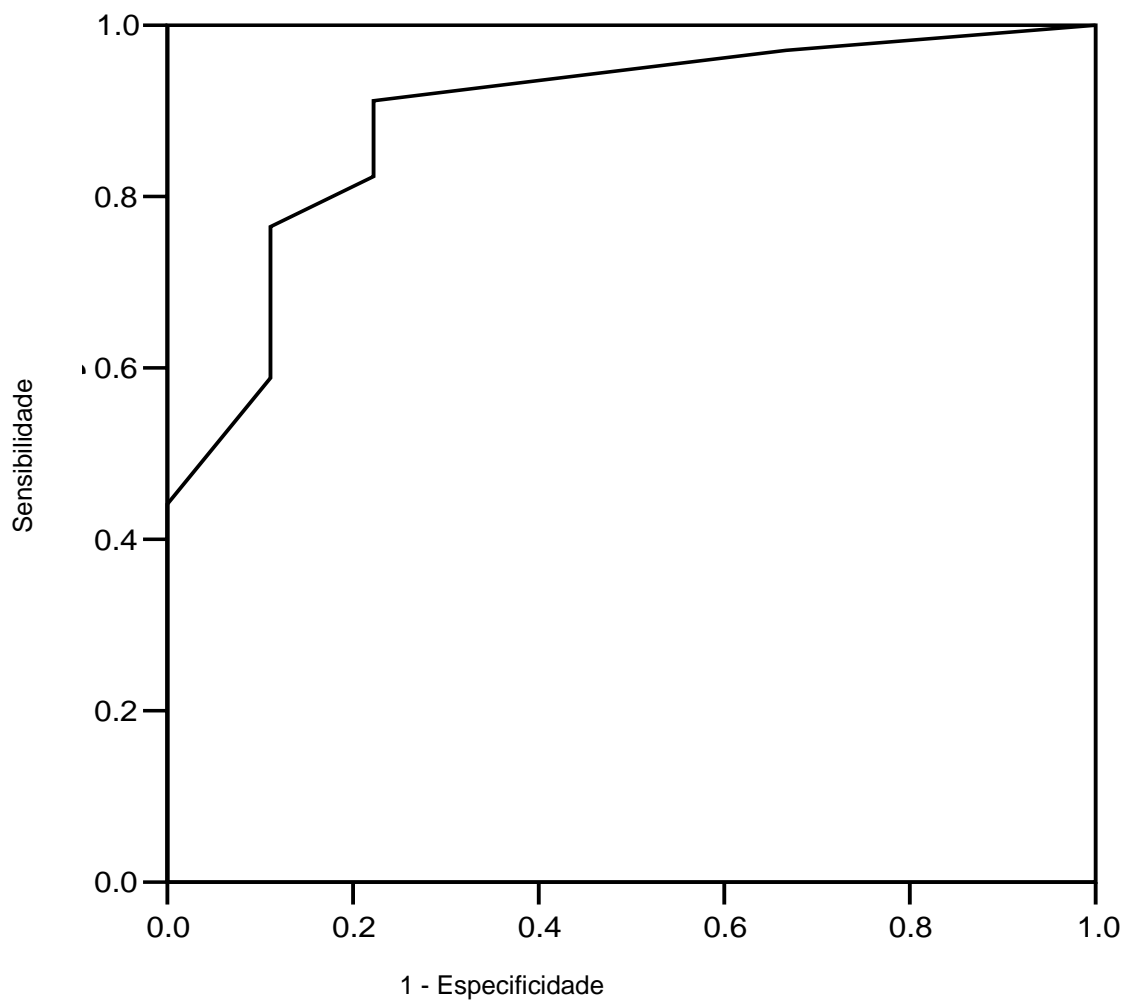


Figura 1. Curva ROC para a Escala de Coma de Glasgow (GCS) em pacientes pós-PCR intra-hospitalar.

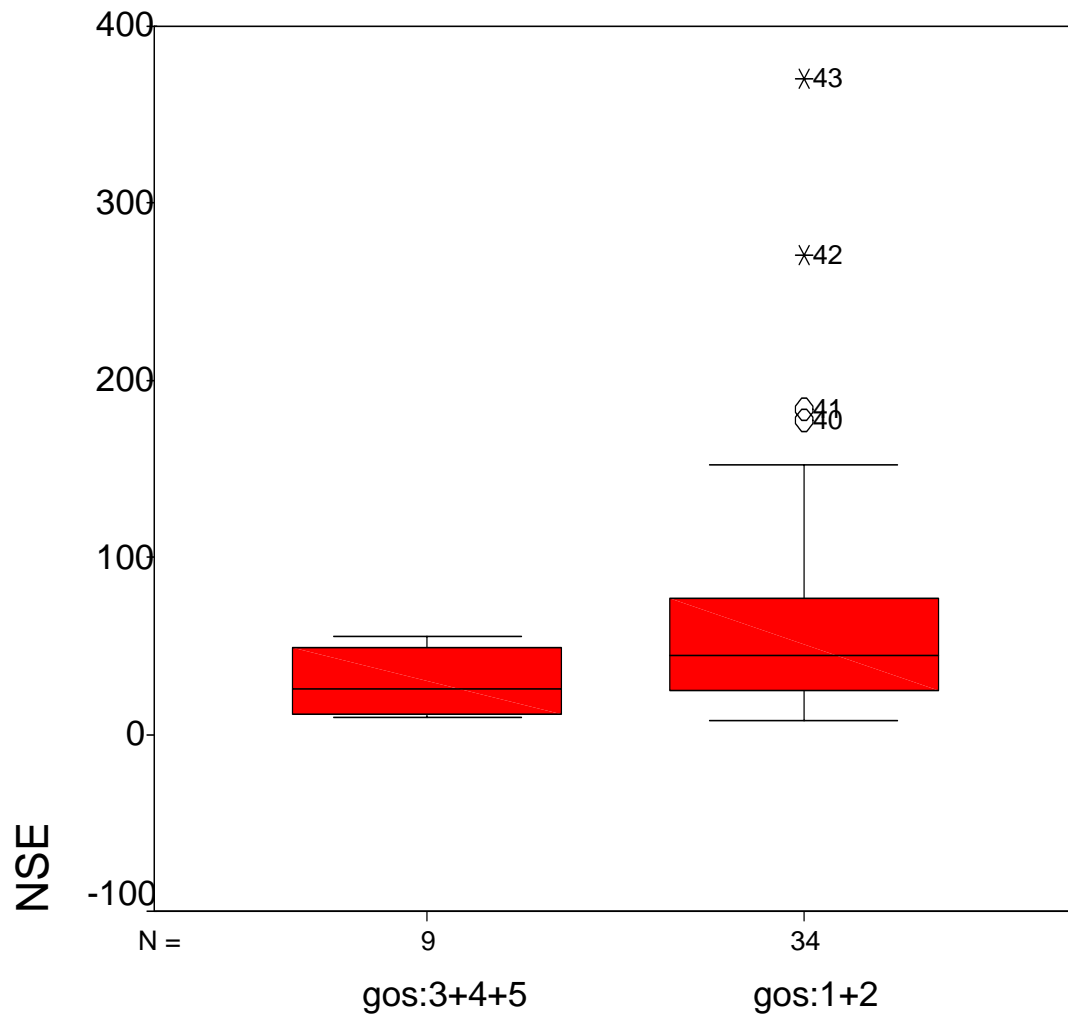


Figura 2. Gráfico de Barras mostrando a mediana, intervalos interquartis e percentis 5%-95% para a Enolase Específica do Neurônio (NSE) sérica de pacientes pós-PCR intra-hospitalar nos grupos 1 e 2, em ng/ml.

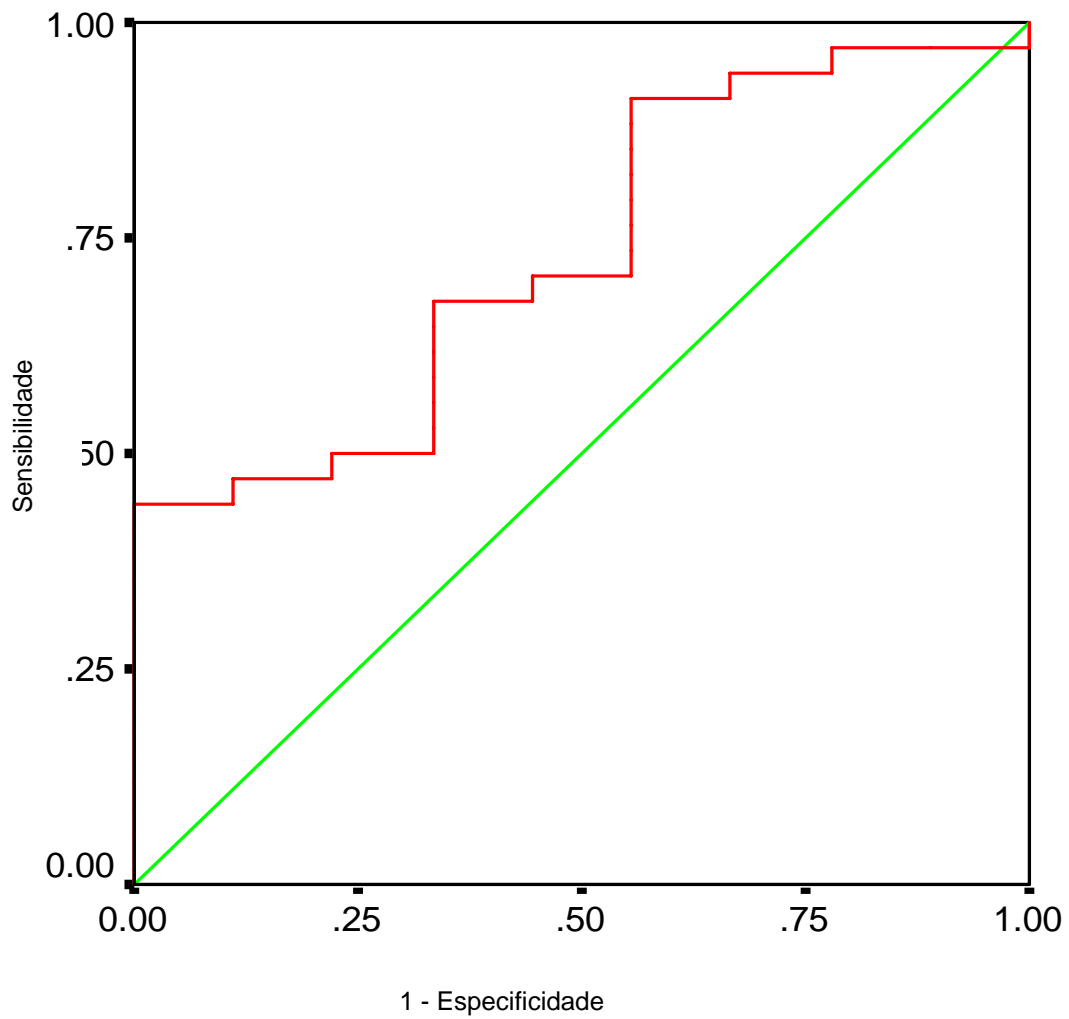


Figura 3. Curva ROC para a Enolase Específica do Neurônio (NSE) em pacientes pós-PCR intra-hospitalar.

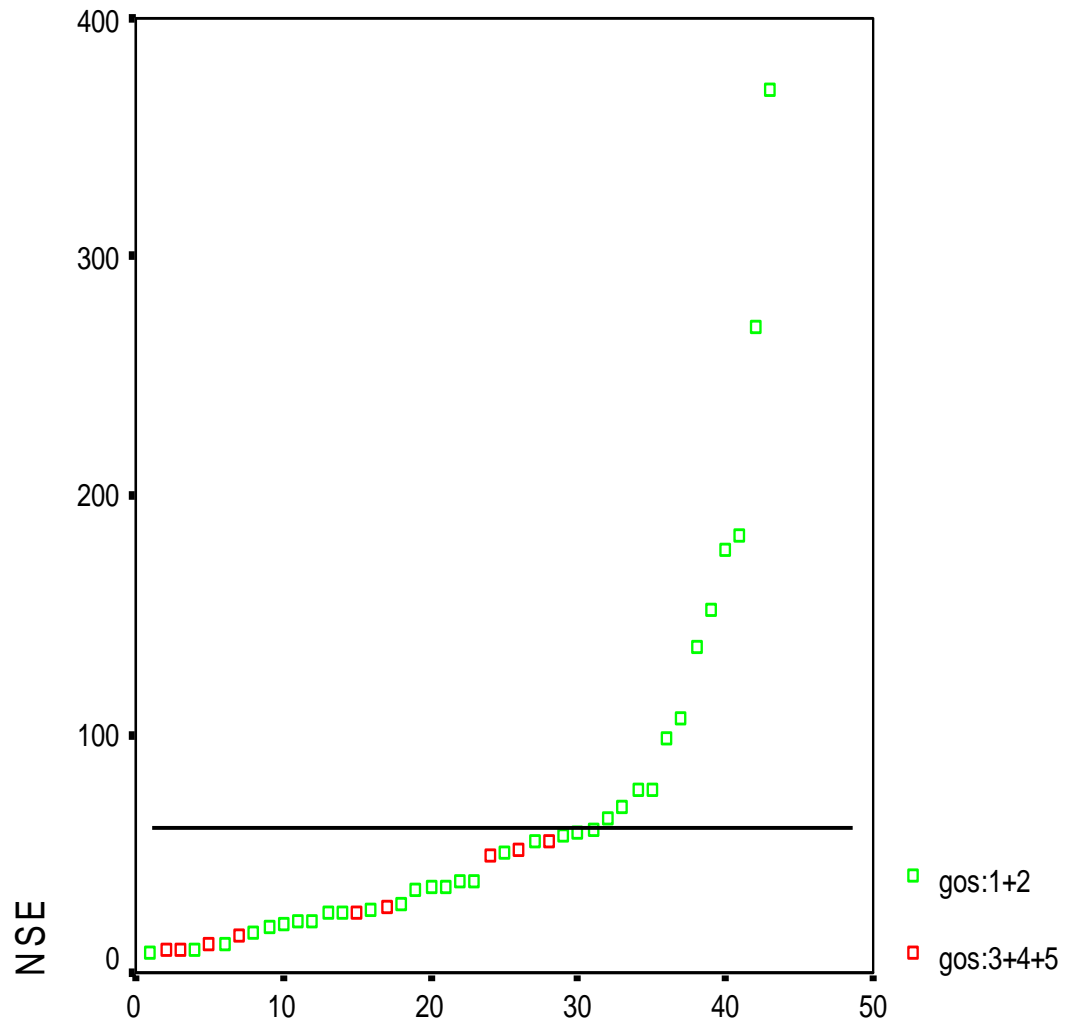


Figura 4. Definição do ponto de corte da Enolase Específica do Neurônio (NSE) em 60 ng/ml.

## REFERÊNCIAS

1. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *Jama* 1960; 173:1064-7.
2. Safar P, Behringer W, Bottiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med* 2002; 30:S140-4.
3. Eisenberg MS, Mengert TJ. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001; 344:1304-13.
4. El-Menyar AA. The resuscitation outcome: revisit the story of the stony heart. *Chest* 2005; 128:2835-46.
5. Mullner M, Sterz F, Domanovits H, Behringer W, Binder M, Laggner AN. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 1997; 23:1138-43.
6. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS. Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med* 1999; 27:1965-73.
7. Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:213-7.
8. Ballew KA, Philbrick JT, Caven DE, Schorling JB. Predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. A moving target. *Arch Intern Med* 1994; 154:2426-32.
9. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998; 352:1808-12.
10. Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med* 2000; 28:721-6.
11. Nakabayashi M, Kurokawa A, Yamamoto Y. Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2001; 27:1210-4.
12. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 2001; 27:1661-7.
13. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:19-26.
14. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001; 18:491-8.
15. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21:171-6.
16. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:213-9.

17. Celtik C, Acunas B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev* 2004; 26:398-402.
18. Strauss GI, Christiansen M, Moller K, Clemmesen JO, Larsen FS, Knudsen GM. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2001; 7:964-70.
19. Regner A, Kaufman M, Friedman G, Chemale I. Increased serum S100beta protein concentrations following severe head injury in humans: a biochemical marker of brain death? *Neuroreport* 2001; 12:691-4.
20. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29:2363-6.
21. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999; 30:1598-603.
22. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:750-4.
23. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1:480-4.
24. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: advanced cardiovascular life support: section 4: devices to assist circulation. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102:I105-11.
25. Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF, Epstein FH. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* 1983; 309:569-76.
26. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 58:297-308.
27. Pfeifer R, Borner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005; 65:49-55.
28. Bialecki L, Woodward RS. Predicting death after CPR. Experience at a nonteaching community hospital with a full-time critical care staff. *Chest* 1995; 108:1009-17.
29. van Walraven C, Forster AJ, Stiell IG. Derivation of a clinical decision rule for the discontinuation of in-hospital cardiac arrest resuscitations. *Arch Intern Med* 1999; 159:129-34.
30. Brindley PG, Markland DM, Mayers I, Kutsogiannis DJ. Predictors of survival following in-hospital adult cardiopulmonary resuscitation. *Cmaj* 2002; 167:343-8.
31. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994; 343:1055-9.
32. Fogel W, Krieger D, Veith M, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997; 25:1133-8.

33. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103:2694-8.
34. Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 49:183-91.
35. Meynaar IA, Straaten HM, van der Wetering J, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2003; 29:189-95.
36. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003; 34:2881-6.
37. Erecinska M, Silver IA. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol* 2001; 128:263-76.
38. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *Jama* 2004; 291:870-9.
39. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346:557-63.
40. Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346:612-3.
41. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005; 33:1736-40.

## ANEXO 1

Termo de Consentimento Informado

Estamos realizando um estudo envolvendo pacientes que tenham tido paradas cardíacas na tentativa de identificar fatores que possam estar relacionados a sua ocorrência e ao seu desfecho. Para isso, preenchemos um formulário para cada paciente onde ficarão registrados dados referentes a sua doença. Além disso, serão feitos um exame neurológico (pelo médico pesquisador) e uma coleta de sangue para exame. Após o exame laboratorial o sangue será descartado. O envolvimento do paciente na pesquisa deverá durar um dia e após seis meses será feito contato telefônico para uma reavaliação, quando somente serão feitas algumas perguntas.

Queremos deixar claro que todas as informações coletadas serão sigilosas e utilizadas apenas para fins científicos. Não é obrigatório participar da pesquisa e, mesmo após aceitar participar, é possível desistir a qualquer momento, sem que nenhum prejuízo venha a ocorrer para o atendimento do seu familiar dentro deste hospital. Também não há nenhum custo para participar do estudo. Ao participar do estudo o seu familiar não vai ter nenhum benefício direto, mas a pesquisa produzirá resultados que poderão ajudar outros pacientes no futuro.

Quaisquer dúvidas ou esclarecimentos sobre a pesquisa poderão ser solucionados entrando em contato com a Dra. Tatiana H. Rech através do telefone 3337-6369 ou com a Dra. Sílvia R. R. Vieira pelo telefone 3316 8637 ou pessoalmente no CTI do HCPA.

Tendo entendido o funcionamento da pesquisa, os riscos e benefícios que dela poderão surgir, eu, \_\_\_\_\_, autorizo que meu familiar \_\_\_\_\_ participe do estudo.

Porto Alegre,     /     /

\_\_\_\_\_

Familiar

\_\_\_\_\_

Pesquisador



## ANEXO 2

## FICHA DE AVALIAÇÃO

**“Valor da Enolase Específica do Neurônio como Marcador Prognóstico  
Precoce em Pacientes Pós-Parada Cardiorrespiratória Intra-Hospitalar”**

- NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_
- Nº DO PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ | IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: ( ) M ( ) F
- MOTIVO DA INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_
- DATA DE INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_ | DATA DA PCR: \_\_\_\_\_

**ANTES DA PCR**

- ANTES DA ADMISSÃO O PACIENTE ESTAVA:
  - ( ) EM CASA                      ( ) OUTRO HOSPITAL      ( ) INSTITUCIONALIZADO
- NO HOSPITAL O PACIENTE ESTAVA:
  - ( ) ALA CLÍNICA   ( ) ALA CIRÚRGICA      ( ) ALA OBSTÉTRICA      ( ) AMBULATORIAL
- ANTES DA INTERNAÇÃO O PACIENTE MANTINHA:
  - ( ) ATIVIDADES FORA DE CASA   ( ) ATIVIDADES APENAS EM CASA      ( ) ACAMADO
- A CAPACIDADE FUNCIONAL ANTES DA INTERNAÇÃO ERA:
  - ( ) INDEPENDENTE      ( ) TOTALMENTE DEPENDENTE      ( ) PARCIALMENTE DEPENDENTE

**DIAGNÓSTICOS ANTES DA PCR**

- ( ) CARDIOPATIA ISQUÊMICA                      ( ) PNEUMONIA
- ( ) DPOC-ASMA   ( ) SIDA   ( ) SEPSE                      ( ) HIPOTENSÃO
- ( ) INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA                      ( ) CÂNCER
- ( ) TRANSPLANTE
  - ( ) RIM                                      ( ) FÍGADO                                      ( ) MEDULA
- ( ) PÓS-OPERATÓRIO DE GRANDE CIRURGIA

**CARACTERÍSTICAS DA PCR**

- A PCR FOI:      ( ) ASSISTIDA                      ( ) NÃO-ASSISTIDA
- RITMO INICIAL: ( ) FV                      ( ) TV      ( ) AESP                      ( ) ASSISTOLIA
- HORÁRIO DA PCR: ( ) 07-17 H                      ( ) 17-23 H                      ( ) 23-07 H
- DURAÇÃO DA REANIMAÇÃO: ( ) < 15 MIN      ( ) 15-30 MIN      ( ) > 30 MIN
- NECESSIDADE DE INTUBAÇÃO TRAQUEAL: ( ) SIM      ( ) NÃO

**APÓS A PCR**

- NECESSITOU VENTILAÇÃO MECÂNICA: ( ) SIM      ( ) NÃO
- NECESSITOU VASOPRESSOR: ( ) SIM      ( ) NÃO
- COLETA DE SANGUE: \_\_\_\_\_ HORAS PÓS-PCR
  - NÍVEL DE NSE:-----
- EXAME NEUROLÓGICO:      GLASGOW      AO\_\_RM\_\_RV\_\_
- REATIVIDADE PUPILAR À LUZ      ( ) SIM      ( ) NÃO
- SEDAÇÃO: ( ) NÃO      ( ) SIM (DROGAS: \_\_\_\_\_)

**NA ALTA HOSPITALAR**

- ESTADO DO PACIENTE NA ALTA HOSPITALAR: ( ) VIVO      ( ) MORTO -----DIAS PCR
- ALTA PARA: ( ) CASA                      ( ) OUTRO HOSPITAL      ( ) INSTITUIÇÃO
- GLASGOW OUTCOME SCALE
  - ( ) 1- MORTE
  - ( ) 2- ESTADO VEGETATIVO [INCAPAZ DE INTERAGIR COM O AMBIENTE]
  - ( ) 3- DÉFICIT GRAVE [INCAPAZ DE VIVER INDEPENDENTE MAS CAPAZ DE OBEDECER A ORDENS]
  - ( ) 4- DÉFICIT MODERADO [CAPAZ DE VIVER INDEPENDENTE MAS INCAPAZ DE VOLTAR AO TRABALHO/ESCOLA]
  - ( ) 5- SEM DÉFICIT OU DÉFICIT LEVE [CAPAZ DE VOLTAR AO TRABALHO/ESCOLA]

**SEIS MESES APÓS A PCR**

- GLASGOW OUTCOME SCALE
  - ( ) 1- MORTE
  - ( ) 2- ESTADO VEGETATIVO [INCAPAZ DE INTERAGIR COM O AMBIENTE]
  - ( ) 3- DÉFICIT GRAVE [INCAPAZ DE VIVER INDEPENDENTE MAS CAPAZ DE OBEDECER A ORDENS]
  - ( ) 4- DÉFICIT MODERADO [CAPAZ DE VIVER INDEPENDENTE MAS INCAPAZ DE VOLTAR AO TRABALHO/ESCOLA]
  - ( ) 5- SEM DÉFICIT OU DÉFICIT LEVE [CAPAZ DE VOLTAR AO TRABALHO/ESCOLA]

## ANEXO 3

## Fluxograma do Estudo

