

Critérios prognósticos: paciente comatoso e controle direcionado de temperatura

Prognostic criteria: comatous patient and targeted temperature management

Criterios pronósticos: paciente comatoso y hipotermia terapéutica

Thaís Soares Corrêa¹, Lucas Vilas Bôas Magalhães²

¹Estudante, graduanda em medicina na Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1277-9747>

²Médico e professor, graduado em medicina na Universidade Federal de Juiz de Fora, doutor pela Unicamp; Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5271-2355>

Resumo

Introdução. O Controle Direcionado de Temperatura é utilizado, principalmente, para reduzir lesões de reperfusão em pacientes vítimas de parada cardíaca internados em Unidade de Terapia Intensiva que permanecem comatosos após a ressuscitação e o retorno da circulação espontânea. **Objetivo.** Discutir a avaliação do prognóstico de pacientes comatosos que foram submetidos ao Controle Direcionado de Temperatura após uma parada cardiorrespiratória, haja vista que esta abordagem terapêutica poderia alterar tanto a acurácia quanto os valores de corte dos parâmetros normalmente utilizados. **Método.** Trata-se de revisão integrativa com abordagem qualitativa. Na busca, foram utilizadas as palavras-chave “ICU”, “induced hypothermia”, “Targeted Temperature Management”, “cooling”, “cardiac arrest” e “prognosis”. A análise incluiu estudos primários publicados a partir de 2010 envolvendo diferentes testes clínicos e laboratoriais prognósticos nesse contexto, verificando suas aplicabilidades práticas atuais. **Resultados.** A terapia com controle direcionado de temperatura de fato interfere na validade dos testes atualmente empregados e nos seus respectivos parâmetros de referência. **Conclusões.** Torna-se imprescindível uma avaliação combinada de diferentes exames (multiparamétrica), bem como realização de testes clínicos randomizados e estudos em maiores escalas, de forma a guiar a criação de uma diretriz clara e atualizada para esse grupo específico de pacientes.

Unitermos. hipotermia induzida; parada cardíaca; unidades de terapia intensiva; coma; prognóstico; lesão por reperfusão

Abstract

Introduction. Targeted Temperature Management is mainly used to reduce reperfusion injuries in cardiac arrest patients admitted to the Intensive Care Unit who remain comatose after resuscitation and the return of spontaneous circulation. **Objective.** To discuss the assessment of comatose patients' prognosis who underwent Targeted Temperature Management after a cardiac arrest, given that this therapeutic approach could alter both the accuracy and the cut-off values of the parameters normally used. **Method.** This is an integrative review with a qualitative approach. For the search, the keywords “ICU”, “induced hypothermia”, “Targeted Temperature Management”, “cooling”, “cardiac arrest” and “prognosis” were used. The analysis included primary studies published from 2010 onwards involving different clinical and laboratory prognostic tests in this context, verifying its current practical applicability. **Results.** Targeted Temperature Management therapy does interfere with the validity of currently employed tests and their respective benchmarks. **Conclusions.** A combined assessment of different tests (multiparametric) is essential, as well as randomized

clinical trials and larger scale studies, in order to guide the creation of a clear and updated guideline for this specific group of patients.

Keywords. Hypothermia, Induced; heart arrest; intensive care units; coma; prognosis; reperfusion injury

Resumen

Introducción. La hipotermia terapéutica se utiliza principalmente para reducir las lesiones por reperfusión en pacientes con paro cardíaco internados en la Unidad de Cuidados Intensivos que permanecen comatosos después de la reanimación y el retorno de la circulación espontánea. Por tratarse de una terapia relativamente nueva, este trabajo tiene como objetivo discutir las incertidumbres sobre la mejor manera de evaluar el pronóstico de estos pacientes, dado que la hipotermia terapéutica podría cambiar tanto la precisión como los valores de corte de los parámetros normalmente usados. **Objetivo.** Discutir la evaluación del pronóstico de los pacientes comatosos sometidos a hipotermia terapéutica después de un paro cardiorrespiratorio, dado que ese abordaje terapéutico podría alterar tanto la precisión como los valores de corte de los parámetros habitualmente utilizados. **Método.** Esta es una revisión integradora con un enfoque cualitativo. En la búsqueda se utilizaron las palabras clave "ICU", "induced hypothermia", "Targeted Temperature Management", "cooling", "cardiac arrest" y "prognosis". El análisis incluyó estudios primarios publicados a partir de 2010 que involucran diferentes pruebas de pronóstico clínico y de laboratorio en este contexto, verificando su aplicabilidad práctica actual. **Resultados.** La hipotermia terapéutica interfiere con la validez de las pruebas empleadas actualmente y sus respectivos puntos de referencia. **Conclusiones.** Es fundamental una evaluación combinada de diferentes pruebas (multiparamétricas), así como ensayos clínicos aleatorizados y estudios a mayor escala, para orientar la creación de una guía clara y actualizada para este grupo específico de pacientes.

Palabras clave. hipotermia inducida; paro cardíaco; unidades de cuidados intensivos; coma; pronóstico; lesiones por reperfusión

Trabalho realizado Universidade Federal de Viçosa. Viçosa-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 14/01/2022

Aceito em: 01/09/2022

Endereço de correspondência: Lucas Vilas Bôas Magalhães. Rua Álvares Maciel 170. Inconfidênciia. Viçosa-MG, Brasil. CEP 36576296. E-mail: lvbmagalhaes@ufv.br

INTRODUÇÃO

O Controle Direcionado de Temperatura (CDT) ou hipotermia induzida é um recurso terapêutico utilizado principalmente em pacientes que sofrem uma parada cardiorrespiratória (PCR), comumente em ambiente extra-hospitalar¹⁻⁶. Estimam-se 180.000 a 450.000 casos de PCR extra-hospitalar anualmente nos Estados Unidos, não havendo estimativas bem elaboradas no Brasil¹ e trata-se de evento com baixas taxas de sobrevivência, de 9,8%^{2,3}, e sendo que, destes últimos, apenas metade obtém recuperação neurológica total³. Observando a mortalidade,

cerca de 60% das pessoas que sofrem uma PCR extra-hospitalar morrem ainda no local, e, dos que chegam ao serviço, apenas 25% sobrevivem até alta hospitalar⁴, número que aumenta para até 60% com o CDT⁵.

Um fator que contribui enormemente para essa alta morbimortalidade é a injúria cerebral iniciada após cerca de 5 minutos sem circulação sanguínea, quando é desencadeada uma liberação de citocinas e de mediadores inflamatórios, perda da capacidade de manter a integridade da membrana celular pela falta de ATP e seguinte desregulação da homeostase de cálcio. Ainda, existem os riscos de persistência do dano isquêmico secundário à perda de capacidade de autorregulação e de edema do parênquima que pode ser seguido de aumento da pressão intracraniana e herniação^{6,7}. Soma-se a isso a lesão de reperfusão, quando o retorno do fluxo sanguíneo após a ressuscitação acarreta liberação de radicais livres e consequente apoptose neuronal⁶. Além da injúria cerebral, a injúria miocárdica e a resposta inflamatória sistêmica, com potencial evolução para disfunção de múltiplos órgãos, constituem a chamada síndrome pós-PCR^{6,7}.

Após o Retorno da Circulação Espontânea (RCE), institui-se o CDT nos pacientes que permanecem comatosos, pois a hipotermia tem potencial efeito protetor no parênquima encefálico. Apesar desse mecanismo ainda não estar totalmente esclarecido, acredita-se relacionar com a redução de reações de destruição enzimática e de produção de radicais-livres, manutenção da fluidez das lipoproteínas

de membrana, menor demanda por oxigênio em regiões pouco perfundidas, redução da acidose intracelular e bloqueio da síntese, liberação e absorção de neurotransmissores excitatórios⁶. Por isso, o CDT tem recomendação Classe I da *American Heart Association* (AHA)⁷ e pela Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2019)¹ e também há recomendações da *European Society of Cardiology*^{1,7} e do *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR)⁶.

Contudo, existem alguns confundidores a se considerar, como as alterações metabólicas que podem ser acarretadas pela própria hipotermia, levando a mudanças tanto na avaliação clínica neurológica e eletrofisiológica, quanto nos níveis dos marcadores séricos previamente validados para predizer a evolução desses pacientes. Outro confundidor seria a necessidade de sedação para o CDT, o que também dificulta a avaliação do grau de injúria neurológica. Por conseguinte, enquanto ainda não há algoritmos bem estabelecidos e validados, as recomendações atuais são de aguardar pelo menos 72h após o término do CDT antes de estabelecer qualquer previsão prognóstica e retirada da terapia de suporte de vida⁸.

Exposta a dificuldade de uma avaliação neurológica acurada no presente contexto, este trabalho objetiva rever os diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais já testados para predizer o prognóstico de pacientes comatosos pós-PCR tratados com CDT na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa. A busca foi guiada com os seguintes descritores e operador booleano: (ICU) AND [(induced hypothermia) OR (Targeted Temperature Management) OR (cooling)] AND (cardiac arrest) AND (prognosis). As bases de dados incluídas foram *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Os critérios de inclusão foram estudos primários disponíveis integralmente e cujo foco da pesquisa fosse uma avaliação prognóstica de pacientes adultos tratados com CDT após PCR. Por se tratar de um protocolo terapêutico relativamente recente, incluiu-se na análise todos os artigos já publicados que se encaixavam nos critérios mencionados, compreendendo um período de janeiro de 2010 a maio de 2021. Excluíram-se relatos de caso, artigos de revisão, cartas e resumos de conferências.

Na análise dos dados, levou-se em consideração o tipo de estudo, ano de publicação, o tipo de parâmetro avaliado (se exame laboratorial, clínico, de imagem, eletrofisiológico), tamanho da amostra, se houve confirmação da aplicabilidade, dados de sensibilidade, de especificidade e da área sob a curva (ROC) e se houve proposta de valores de corte ou critérios objetivos para determinação prognóstica.

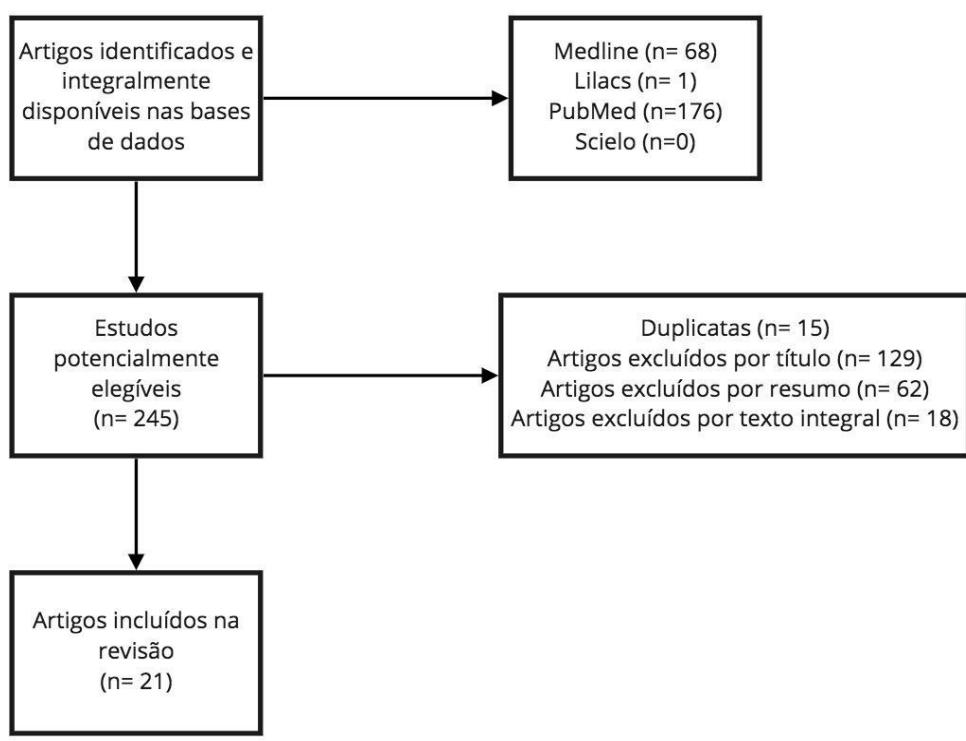
Na análise dos resultados, definimos como bom resultado neurológico a pontuação de 1 ou 2 na escala de

Cerebral Performance Category (CPC)²⁻⁶ e resultado ruim se CPC 3, 4 ou 5, conforme recomendações da maioria das referências consultadas. Ainda, por se tratar de uma revisão de literatura, não foi necessária aprovação pelo Comitê de Ética da instituição.

RESULTADOS

Utilizando o portal BVS para buscar entre as bases de dados Medline e Lilacs obteve-se 75 resultados, dos quais 69 estavam disponíveis integralmente e o restante passou por seleção manual conforme os critérios mencionados na metodologia, restando 14 artigos (todos estudos observacionais e da base de dados Medline; o único artigo da base Lilacs tratava-se de duplicata). O mesmo processo foi aplicado às bases de dados PubMed: após filtrar por textos disponíveis integralmente e estudos primários, obteve-se 176 resultados, dos quais 14 foram duplicatas e 155 não se encaixavam nos critérios de seleção ou permaneciam sem acesso integral, restando 7 trabalhos elegíveis. Na base de dados SciELO nenhum artigo foi encontrado. Foram obtidos e analisados, então, um total de 21 artigos, sendo todos estudos observacionais (Figura 1, Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos trabalhos.



miro

Tabela 1. Resultado das buscas detalhando o artigo, o número com o qual foi referenciado, o ano do estudo, o tipo de estudo, número de pacientes incluídos na pesquisa, parâmetro central avaliado no estudo e resumo dos resultados encontrados.

| Artigo/ano | Tipo de estudo | Número de pacientes na amostra | Parâmetro avaliado | Resultados |
|---|---|--------------------------------|------------------------------|---|
| Serial evaluation of SOFA and APACHE II scores to predict neurologic outcomes of out-of-hospital cardiac arrest survivors with targeted temperature management ³ 2018 | Coorte retrospectiva | 143 | SOFA e APACHE II | Confirmou aplicabilidade parcial. SOFA se mostrou pouco eficaz neste contexto. APACHE II teve melhor desempenho em prever desfechos neurológicos ruins e mortalidade, principalmente no terceiro dia de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). |
| Higher achieved mean arterial pressure during therapeutic hypothermia is not associated with neurologically intact survival following cardiac arrest ⁴ 2014 | Análise retrospectiva de uma coorte prospectiva | 188 | Pressão Arterial Média (PAM) | Fraca aplicabilidade. Foi refutada a hipótese de que o uso de vasopressores na ausência de choque visando alvos de PAM mais altos ($\geq 80\text{mmHg}$) durante o Controle Direcionado de Temperatura (CDT) trouxesse benefício prognóstico. Deve-se seguir as diretrizes atuais de manutenção de PAM entre 65-100mmHg. |

Tabela 1 (cont.). Resultado das buscas detalhando o artigo, o número com o qual foi referenciado, o ano do estudo, o tipo de estudo, número de pacientes incluídos na pesquisa, parâmetro central avaliado no estudo e resumo dos resultados encontrados.

| Artigo/ano | Tipo de estudo | Número de pacientes na amostra | Parâmetro avaliado | Resultados |
|---|----------------------|--------------------------------|---|---|
| A Cerebral Recovery Index (CRI) for early prognosis in patients after cardiac arrest ⁵ 2013 | Coorte prospectiva | 109 | Cerebral Recovery Index (CRI) | Confirmou aplicabilidade. Todos os pacientes com bom resultado neurológico que apresentaram padrões isoelettricos de Eletroencefalograma (EEG) inicialmente evoluíram para padrão de surto-supressão ou de padrão contínuo dentro de 24h. Os EEGs de pacientes com bom desfecho neurológico melhoram mais rápido do que os pacientes com desfecho ruim. O CRI possui boa capacidade preditora de desfecho neurológico, com maior importância entre 18-24h após a Parada Cardiorrespiratória (PCR). |
| Predictors for outcome among cardiac arrest patients: the importance of initial cardiac arrest rhythm versus time to return of spontaneous circulation, a retrospective cohort study ⁹ 2015 | Coorte retrospectiva | 168 | Ritmo inicial e tempo para Retorno da Circulação Espontânea (RCE) | Confirmou aplicabilidade. Ritmo inicial de Taquicardia Ventricular/Fibrilação Ventricular (TV/FV), PCR de etiologia cardíaca, tempo para RCE <20min e idade <60 anos foram preditores de sobrevida. Idade entre 60-70 anos confere maior risco de mortalidade. Chances de bom prognóstico são dez vezes maiores quando a PCR é de etiologia cardíaca. Mortalidade e desfecho neurológico sofreram maior influência do ritmo inicial do que pelo tempo até RCE. |
| Association of serum lactate with outcome after out-of-hospital cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia ¹⁰ 2017 | Coorte retrospectiva | 272 | Nível de lactato | Confirmou aplicabilidade. Valores iniciais mais elevados de lactato se relacionaram a pior prognóstico. Pacientes com falência múltipla de órgãos exibiram níveis mais elevados de lactato arterial em todos os momentos do estudo. Entretanto, vários fatores podem influenciar nos níveis séricos de lactato, não podendo ser utilizado isoladamente para previsão prognóstica. |
| Early bispectral index and sedation requirements during therapeutic hypothermia predict neurologic recovery following cardiac arrest ¹¹ 2014 | Coorte prospectiva | 141 | Índice Bispectral (BIS) e necessidade de sedação | Confirmou aplicabilidade. Maior necessidade de sedação para atingir um BIS alvo parece estar relacionado a bom desfecho, podendo ter valor prognóstico tão cedo quanto sete horas após admissão na UTI. Estado epiléptico pós-anóxico prediz desfecho ruim. Agonistas dos receptores GABA (incluindo benzodiazepínicos e propofol) podem ter efeito protetor sobre o parênquima cerebral, por reduzirem o consumo de oxigênio. |
| Modeling serum level of s100β and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest ¹² 2013 | Coorte prospectiva | 75 | S100β, Enolase Específica de Neurônio (NSE) e BIS | Confirmou aplicabilidade. NSE e BIS tiveram bom poder prognóstico. Níveis séricos de S100β associado ao BIS fornecem ótimo preditor de desfecho neurológico, melhorando a previsão de resultados sugeridos pelo SAPS II e ritmo inicial (bons preditores de desfecho neurológico). Nível sérico de NSE não aumentou o poder preditivo da associação entre S100β e BIS, além de que não deve ser utilizado para avaliação antes de 24h. Quanto maiores os valores de BIS, maiores as chances de bom desfecho neurológico, enquanto baixos valores de BIS se associam a maior mortalidade (com potencial prognóstico tão precoce quanto 5h). |

Tabela 1 (cont.). Resultado das buscas detalhando o artigo, o número com o qual foi referenciado, o ano do estudo, o tipo de estudo, número de pacientes incluídos na pesquisa, parâmetro central avaliado no estudo e resumo dos resultados encontrados.

| Artigo/ano | Tipo de estudo | Número de pacientes na amostra | Parâmetro avaliado | Resultados |
|--|----------------------|--------------------------------|--|---|
| Prognostic value of cell-free DNA in plasma of out-of-hospital cardiac arrest survivors at ICU admission and 24h post-admission ¹³ 2013 | Coorte prospectiva | 67 | DNA livre circulante | <p>Confirmou aplicabilidade. Níveis de DNA livre circulante foram comprovadamente influenciados pelo CDT (tendência a valores mais baixos entre os pacientes submetidos a essa terapia), além de valores aferidos 24h após a admissão se correlacionaram significativamente ao desfecho neurológico. Tempo de "low flow", intervenção coronariana, níveis de DNA livre circulante na admissão e 24h após admissão na UTI foram preditores independentes de mortalidade hospitalar.</p> |
| Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest ¹⁴ 2010 | Coorte retrospectiva | 272 | Parâmetros clínicos: resposta pupilar, reflexo da córnea e resposta motora (componente motor da Escala de Coma de Glasgow: ECG-motor) | <p>Confirmou aplicabilidade. ECG-motor ≥ 3 em 24h e 72h, bem como resposta pupilar na admissão foram preditores de sobrevivência, ressaltando que ECG-motor ≤ 3 não excluiu bom desfecho. Entretanto, na ausência de sedação, a falta de resposta corneana ou pupilar em 72h foi forte preditor de óbito e desfecho neurológico ruim.</p> |
| Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors ¹⁵ 2015 | Coorte prospectiva | 67 | Parâmetros clínicos/laboratoriais: SAPS3 e APACHE II, ECG, lactato, Ressonância Nuclear Magnética (RNM), Potencial Evocado Somatossensorial (SSEP), EEG, NSE, dados clínicos | <p>Confirmou aplicabilidade. Valores elevados de SAPS3 e APACHE II se relacionaram com maior mortalidade em 6 meses, porém não foram capazes de predizer gravidade ou desfecho neurológico. Fibrilação atrial e atividade teta no EEG foram fatores protetores. Tempo menor para atingir a temperatura alvo do CDT, RNM desfavorável, níveis de NSE $>58\text{ng/mL}$, ausência de resposta pupilar à luz e ausência de reflexos corneanos se relacionaram com desfechos neurológicos ruins.</p> |
| Is venous congestion associated with reduced cerebral oxygenation and worse neurological outcome after cardiac arrest? ¹⁶ 2016 | Coorte prospectiva | 48 | Pressão Venosa Central (PVC) e Saturação Cerebral de O ₂ (SatcO ₂) | <p>Confirmou aplicabilidade parcial. Uma PVC $>20\text{mmHg}$ resulta em menor saturação cerebral e associa-se a pior desfecho de forma independente, devendo ser evitada em pacientes sob CDT após PCR. A SatcO₂ se relacionou de forma independente a desfecho neurológico apenas em situações excepcionais de débito cardíaco muito alto ($>7,5\text{L/min}$), sendo melhor avaliada em associação com a PVC.</p> |
| Spontaneous hypothermia on intensive care unit admission is a predictor of unfavorable neurological outcome in patients after resuscitation: an observational cohort study ¹⁷ 2010 | Coorte retrospectiva | 105 | Hipotermia espontânea na admissão na UTI | <p>Confirmou aplicabilidade. Presença de hipotermia espontânea na admissão da UTI foi um forte preditor independente de desfecho neurológico ruim.</p> |

Tabela 1 (cont.). Resultado das buscas detalhando o artigo, o número com o qual foi referenciado, o ano do estudo, o tipo de estudo, número de pacientes incluídos na pesquisa, parâmetro central avaliado no estudo e resumo dos resultados encontrados.

| Artigo/ano | Tipo de estudo | Número de pacientes na amostra | Parâmetro avaliado | Resultados |
|---|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--|
| NT-proBNP in cardiopulmonary resuscitated patients treated with mild therapeutic hypothermia is not independently associated with mortality: a retrospective observational study ¹⁸ 2015 | Coorte retrospectiva | 250 | NT-proBNT | Fraca aplicabilidade. Concentrações plasmáticas elevadas de NT-proBNP se relacionaram a alta mortalidade em 28 dias na análise univariada, porém perdeu poder prognóstico adicional quando a avaliação incluiu dados como idade, comorbidades prévias e ritmo inicial de parada, não fornecendo informações prognósticas adicionais. |
| Accuracy of the first interpretation of early brain CT images for predicting the prognosis of post-cardiac arrest syndrome patients at the emergency department ¹⁹ 2018 | Coorte retrospectiva | 106 | Tomografia (TC) cerebral inicial | Confirmou aplicabilidade. Uma TC cerebral precoce, ainda na sala de emergência, teve alto poder preditor de desfecho neurológico ruim. |
| Time-dependent and independent neurophysiological indicators of prognosis in post-anoxic coma subjects treated by therapeutic hypothermia ²⁰ 2016 | Coorte retrospectiva | 167 | EEG e SSEP | Confirmou aplicabilidade. Entre os testes neurofisiológicos, o SSEP parece não ser significativamente influenciado pelo CDT, mesmo em períodos tão precoces quanto nas primeiras 24h. Contudo, sua sensibilidade é baixa e uma resposta cortical preservada não garante desfecho favorável. Quanto ao EEG, deve ser interpretado com cautela nas primeiras 24h, entretanto possui alto valor prognóstico para desfechos ruins entre 48-72h. |
| Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest ²¹ 2010 | Coorte prospectiva | 34 | Monitoramento contínuo de EEG (cEEG) | Confirmou a aplicabilidade. Reatividade de fundo ausente no EEG durante o CDT foi fortemente associada a desfecho ruim (valor preditivo negativo maior do que SSEP), bem como padrão descontínuo persistente e presença de convulsões ou descargas epileptiformes no cEEG. Todos os pacientes com cEEG reativo a estímulo doloroso sobreviveram e a maioria (74%) teve bom desfecho neurológico; esse parâmetro parece não se alterar com o CDT. |
| A prediction model for good neurological outcome in successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients ²² 2018 | Coorte retrospectiva | 107 | Proposta de modelo preditor | Confirmou aplicabilidade. O modelo proposto no trabalho foi capaz de fornecer bom potencial preditor, sendo o melhor momento para aplicação em 24h após a admissão na UTI, prevendo bom desfecho neurológico com sensibilidade de 75,3% e especificidade de 82,2%. |
| Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study ²³ 2011 | Coorte retrospectiva | 97 | NSE | Confirmou aplicabilidade. Níveis elevados de NSE se relacionaram com desfecho neurológico ruim, independente do momento da aferição, podendo, inclusive, ser potencialmente utilizado em combinação a testes clínicos para determinação precoce do prognóstico em substituição ao SSEP e EEG (quando o acesso a avaliação eletrofisiológica for limitado). Nenhum dos testes foi capaz de prever bom desfecho. Não está claro se o CDT pode afetar os valores de referência previamente estabelecidos para a NSE. |

Tabela 1 (cont.). Resultado das buscas detalhando o artigo, o número com o qual foi referenciado, o ano do estudo, o tipo de estudo, número de pacientes incluídos na pesquisa, parâmetro central avaliado no estudo e resumo dos resultados encontrados.

| Artigo/ano | Tipo de estudo | Número de pacientes na amostra | Parâmetro avaliado | Resultados |
|---|----------------------|--------------------------------|--------------------|--|
| Association of neuron-specific enolase values with outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection ²⁴ 2017 | Coorte retrospectiva | 153 | NSE | Confirmou aplicabilidade. Níveis de NSE nos primeiros quatro dias de internação hospitalar tiveram maior associação com o prognóstico de curto e longo prazo, sendo que a combinação da análise de valores absolutos e da variação dos valores de NSE aumentou o poder preditor. |
| Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: a prospective study ²⁵ 2012 | Coorte prospectiva | 35 | NSE | Confirmou aplicabilidade. A NSE parece de fato ser alterada pelo CDT, sendo que avaliações por medidas seriadas de NSE e cálculo da cinética de NSE parecem predizer prognóstico com maior precisão do que a análise isolada dos níveis absolutos desse marcador. Essa avaliação seriada parece fornecer resultados confiáveis tão cedo quanto nas primeiras 48h após admissão. |
| Is Procalcitonin a Marker of Neurologic Outcome or Early Infection in Patients Treated with Targeted Temperature Management? ²⁶ 2020 | Coorte prospectiva | 45 | Procalcitonina | Confirmou aplicabilidade. Altos níveis de procalcitonina entre 24-48h se associaram significativamente a desfechos neurológicos ruins e mortalidade em 90 dias. Não houve correlação com infecções no período inicial, não devendo ser avaliado isoladamente para este fim. |

DISCUSSÃO

Parâmetros Clínicos

Etiologia Da Parada Cardiorrespiratória

Uma etiologia cardíaca confere probabilidade 10 vezes maior de bom desfecho, isto pois a chance de um ritmo inicial de taquicardia ou fibrilação ventriculares (TV/FV) nesses casos é 25 vezes superior quando comparado a pacientes de origem não cardíaca, sendo conhecida a maior gama de intervenções disponíveis para a TV/FV⁹. Ainda, um tempo para RCE <20 minutos e idade <60 anos também foram preditores de sobrevida⁹. Entretanto, a idade foi fator significativo devido ao alto número de casos na faixa entre

60 e 70 anos, e, ao considerar um ponto de corte de 70 anos para idade, essa associação perdeu importância estatística⁹. Tal constatação reforça que a decisão de instituir tratamento não deve ser tomada baseada unicamente nesse dado.

Ainda nesse estudo, uma associação entre ritmo inicial e tempo para RCE forneceu o preditor mais forte de sobrevida, com taxa de mortalidade de 86% em pacientes com ritmo não TV/FV e tempo para RCE ≥ 20 minutos, contrastando com 17% se ritmo TV/FV e tempo para RCE < 20 minutos, destacando-se que o ritmo inicial foi mais importante para um bom desfecho neurológico do que o tempo para RCE⁹. Tendências similares foram encontradas em outros estudos avaliados nesta revisão¹⁰⁻¹³.

Escores

Ao trabalhar com o componente motor da Escala de Coma de Glasgow (ECG-motor), resposta pupilar e reflexo corneano, um pequeno estudo descobriu que em pacientes não sedados, um ECG-motor menor ou igual a 2 ou 3 pontos em 24h e 72h não foi capaz de excluir sobrevida¹⁴. Não obstante, nenhum dos pacientes com reflexos pupilares e corneanos ausentes em 72h sobreviveu neste estudo¹⁴. É interessante mencionar que os pesquisadores sugerem que a baixa aplicabilidade do ECG-motor se deve aos grandes avanços no tratamento intensivo moderno, além do CDT, reforçando a necessidade de revisão dos critérios e escalas diagnósticas utilizados atualmente¹⁴.

Quanto a escores comumente utilizados para avaliar a gravidade de pacientes na admissão e na internação, um estudo conduzido com 143 pacientes descobriu que o SOFA teve um fraco desempenho para prever mortalidade e desfechos neurológicos ruins em 72h após a admissão³. O escore APACHE II, por sua vez, teve boa aplicabilidade, principalmente no terceiro dia, ao prever resultado neurológico desfavorável com valor de corte de 20 pontos com especificidade de 94,12%, sensibilidade de 43,75%, valor preditivo positivo (VPP) de 94,59% e valor preditivo negativo (VPN) de 41,56%³. Não obstante, um outro trabalho não conseguiu relacionar o APACHE II com o desfecho neurológico, apesar de associá-lo, bem como o escore SAPS3, à mortalidade em seis meses. Trata-se, porém, de uma amostra bem menor, de 67 pacientes¹⁵.

Pressão Sanguínea

Quanto à pressão sanguínea, foi foco na discussão de três trabalhos desta revisão, sendo que um deles apoiou a hipótese de que a Pressão Venosa Central (PVC) alteraria a SatO₂, podendo influenciar na perfusão cerebral¹⁶. Tal afirmativa permaneceu válida após análises multivariadas com Pressão Arterial Média (PAM) e débito cardíaco mostrarem serem estes fatores independentes¹⁶. A SatO₂, por sua vez, só foi um parâmetro independente da PVC em situações excepcionais, com débito cardíaco superior a 7,5 L/min¹⁶. Desta forma, concluiu-se que uma PVC >20 mmHg acarreta redução da saturação sanguínea e,

consequentemente, da oxigenação cerebral, estando associada a piores prognósticos¹⁶.

Outra preocupação seria a respeito de uma faixa alvo para a manutenção da pressão, uma vez que as referências atuais trabalham com valores desde 60mmHg até 100mmHg⁴. Ao levantar a hipótese de que manter uma PAM acima de 80mmHg estaria associado a melhores prognósticos, um dos estudos rejeitou importância estatística e não evidenciou benefício com o uso de vasopressores para aumentar a PAM, exceto se o paciente estivesse chocado⁴. Desta forma, em conformidade com as diretrizes atuais, recomenda-se a otimização volêmica do paciente, assim como agentes vasoativos, inotrópicos e inodilatadores para adequação do débito cardíaco, da pressão arterial e da perfusão sistêmica, buscando manter um alvo pressórico normal, com PAM acima de 65mmHg⁴.

Capacidade de Termorregulação

Outra avaliação interessante seria a perda da capacidade de termorregulação provocada pela lesão neurológica, avaliando se pacientes admitidos com hipotermia espontânea (temperatura na admissão <35°C, antes de instituir-se o CDT) estariam mais relacionados a um desfecho neurológico pobre¹⁷. Um dos estudos observou que pacientes ressuscitados fora do hospital possuíam maior propensão a chegarem hipotérmicos e que os admitidos na UTI com esse quadro obtiveram um score APACHE II mais baixo, o que deveria significar menor mortalidade¹⁷.

Entretanto, constatou-se um risco 1,9 vezes maior de desfecho neurológico ruim (com uma incidência de 69%) quando comparado com pacientes que eram admitidos na UTI com temperatura superior a 35°C (incidência de desfecho ruim de 50%)¹⁷. Tal tendência também foi percebida em outro trabalho, no qual pacientes que faleceram apresentavam temperatura inicial significativamente mais baixa¹⁸. Ao ajustar a hipotermia espontânea com os scores SOFA e APACHE II e idade, a associação com o resultado neurológico foi ainda maior (sendo um fator de risco de 3,8) e considerada um fator independente¹⁷.

Ademais, outra forma de perceber danos isquêmicos por meio da perda da capacidade de termorregulação é a tendência a alcançar a temperatura alvo precocemente na fase de indução do CDT, porventura detectada entre pacientes que apresentarão desfecho neurológico ruim¹⁵.

Imagen

Um dos trabalhos investigou o potencial papel prognóstico de uma tomografia precoce, ainda na sala de emergência, buscando identificar sinais de encefalopatia isquêmica em pacientes que posteriormente foram submetidos a CDT¹⁹. A presença de sinais como a perda de diferenciação entre substância branca e cinzenta ou edema cerebral foi capaz de predizer desfechos neurológicos ruins com acurácia de 1,00, isto é, probabilidade extremamente baixa de boa recuperação neurológica¹⁹.

Outro trabalho verificou o papel da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e constataram que pacientes com lesões hipoxico-isquêmicas (sugeridas por anormalidades em grandes áreas em imagens ponderadas em difusão) evoluíram com resultado neurológico desfavorável em praticamente todos os casos (razão de verossimilhança positiva de 19)¹⁵. Este trabalho propôs que mensurações no mapa de coeficiente aparente de difusão pudessem padronizar a interpretação e reduzir o fator observador-dependente, entretanto, faz-se necessário o uso de um programa de computador ainda indisponível universalmente¹⁵.

Parâmetros Eletrofisiológicos

Eletroencefalograma

O Eletroencefalograma (EEG) é um exame amplamente feito nos consultórios e centros de avaliação cirúrgica das epilepsias, ganhando papel cada vez maior na avaliação diagnóstica e prognóstica do paciente comatoso internado na UTI e requerendo interpretação por um médico capacitado. Nesta revisão, foi amplamente discutido por cinco trabalhos. Um deles evidenciou que padrão de EEG com atividade contínua ou quase-contínua nas primeiras 12h após a PCR parece ser um forte preditor de bom resultado neurológico [*Glasgow Outcome Scale* (GOS) de 3,4 ou 5], enquanto o padrão isoelétrico, a supressão da atividade, o padrão surto-supressão e padrões descontínuos (especialmente se persistentes) entre 48h e 72h após PCR definem prognóstico

ruim (GOS 1 ou 2), em ambos os casos com baixa probabilidade de falsos-positivos²⁰. Entretanto, deve-se ter cautela ao interpretar padrões desfavoráveis de EEG nas primeiras 24h, pois este exame sofre influências da ressuscitação, da PCR e de diversos fármacos empregados no ambiente de UTI²⁰.

Alguns estudos usando EEG contínuo também sugerem que ausência de reatividade dos ritmos de fundo aos estímulos táticos, dolorosos e auditivos, durante a fase de manutenção do CDT está fortemente associada a prognóstico ruim²¹. A presença de descargas epileptiformes e/ou crises epilépticas também parecem aumentar a chance de desfecho desfavorável²¹. Ainda, padrão de EEG não-reactivo mostrou-se parâmetro de avaliação melhor do que o Potencial Evocado Somatossensorial (SSEP), devido a um VPN mais alto²¹. Nos pacientes com reatividade a estímulo doloroso, há grande probabilidade de sobrevida (3/4 com bom resultado neurológico)²¹, além de padrão de atividade teta também estar associado a bons desfechos neurológicos¹⁵.

Mais recentemente, pesquisadores propuseram um Índice de Recuperação Cerebral (IRC) baseado no EEG quantitativo que poderia oferecer uma análise mais objetiva e rápida⁵. O IRC considerou cinco características do EEG quantitativo a serem julgadas pelo especialista: razão alfa-delta, entropia de Shannon, regularidade (um atributo construído nessa pesquisa para distinguir padrões de EEG contínuos de padrões de surto-supressão), coerência na banda delta e potência⁵. Com essa abordagem, conseguiu-

se prever desfechos ruins com uma especificidade de 100% em um período de 12 a 24h após a PCR⁵. Ainda, o estudo também previu bons resultados e observou que todos os pacientes com desfecho favorável apresentando padrão isoelétrico no início da avaliação, evoluíram para um padrão de EEG contínuo ou de surto-supressão nas primeiras 24h⁵.

Índice Bispectral

O Índice Bispectral (BIS) é uma ferramenta utilizada para possibilitar uma interpretação mais objetiva do EEG, tendo papel central na discussão de três trabalhos desta revisão. Acreditando que um cérebro mais danificado pela lesão hipóxica seria menos capaz de buscar um estado fisiológico mais próximo da normalidade, um dos trabalhos avaliou a propriedade de um baixo escore do BIS e menores necessidades de sedação em prever um resultado neurológico desfavorável¹¹. Observou-se que o melhor momento para determinação prognóstica foi 7h após a admissão na UTI, com especificidade de 98% e sensibilidade de 80%¹¹ (outra referência sugere que pode ser tão cedo quanto 5h)¹². Pacientes com desfecho ruim tiveram BIS com mediana de 31 pontos menor em relação àqueles com desfecho favorável, bem como uma necessidade de sedação 17% mais baixa, enquanto no outro grupo esta foi 50% mais alta (96% dos pacientes que demandaram esse acréscimo na sedação tiveram bom resultado neurológico)¹¹. Ainda, dos pacientes com BIS <20, 98% tiveram desfecho ruim¹¹. A avaliação do BIS e das necessidades de sedação, acrescida

de outros fatores de risco (como idade, tempo de retorno à circulação espontânea, ritmo inicial), identificou que a cada aumento de 10 pontos no BIS obtinha-se redução de 59% de chance de resultado neurológico ruim, destacando-se que o BIS estava relacionado ao desfecho de forma independente da necessidade de sedação¹¹.

No intuito de propor um modelo preditor, uma das pesquisas avaliou o BIS e a saturação de oxigênio (SatO₂) cerebral (através do NIRS, sensor infravermelho) em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais²². O modelo aplicado às 24h após a admissão, levando em consideração idade, sexo, diagnóstico de diabetes, ritmo inicial, intervenção coronariana percutânea, valores de BIS e lactato, foi o que apresentou melhor poder preditor de bom desfecho, porém com especificidade de 82,2% e sensibilidade de 75,3%²².

Potencial Evocado Somatossensorial

A pesquisa do SSEP é uma avaliação bem estabelecida da resposta cortical a estímulos provocados em nervos periféricos, sendo abordada em quatro trabalhos desta revisão. Uma resposta ausente bilateralmente em 72h já é considerada critério para suspensão de tratamento de acordo com as recomendações atuais^{5,21}, praticado em muitos serviços e, preferencialmente, em conjunto com outros parâmetros clínico-laboratoriais que o ratifiquem^{5,20,21,23}.

Efetivamente, evidências mostram que o resultado do teste parece não se alterar com o CDT e um dos trabalhos

desta revisão encontrou especificidade de 100% para prever desfechos neurológicos ruins (GOS 1 ou 2) se SSEP negativo bilateralmente em um período tão cedo quanto 6h a 12h após PCR²⁰. Entretanto, apesar do alto poder preditivo precoce e boa confiabilidade, trata-se de exame pouco específico para prever melhor prognóstico, pois, segundo outra referência, apenas 51% dos pacientes com SSEP positivo apresentaram desfecho favorável²³.

Parâmetros Laboratoriais

Lactato

Alguns pesquisadores avaliaram o poder do lactato arterial para prever o desfecho desses pacientes, que podem evoluir com morte encefálica (levando à retirada do suporte de vida) ou Síndrome de Falência Múltipla de Órgãos (SFMO)¹⁰. Confirmou-se que os níveis de lactato eram mais altos na admissão e tendiam a queda durante as primeiras 24h, porém essa redução era mais importante entre pacientes com bom desfecho neurológico¹⁰. Lactato >4mmol/L na admissão foi um forte preditor de mau prognóstico em ambos os grupos, porém as medições seguintes (em 12h e 24h) se associaram significativamente apenas ao grupo com morte por SFMO, incluindo valores >3mmol/L às 12h, também fortemente associado a prognóstico desfavorável¹⁰. Mais especificamente, os respectivos valores de especificidade e sensibilidade encontrados em cada momento do estudo para previsão de desfechos ruins foram de 80% e 66% na admissão, 88% e

42% em 12h e 88% em 24h¹⁰. Entretanto, níveis de lactato não devem ser usados isoladamente para prever prognóstico, uma vez que diversos fatores podem influenciá-los, como a infusão de β-adrenérgicos, que o estudo constatou estar relacionado a níveis mais altos de lactato em todos os momentos avaliados, além de uma forte associação entre administração de doses >0,4g/Kg/min de adrenalina na admissão e morte por SFMO¹⁰.

Enolase Neurônio-Específica

A Enolase Neurônio-Específica (NSE) é um marcador de lesão neuronal, sendo amplamente discutida em cinco trabalhos desta revisão. Um deles evidenciou, através de análise multivariada, que os níveis de NSE nos dias 3 e 4 após admissão na UTI são preditores independentes de desfecho em 30 dias²⁴. Observou-se mau prognóstico se valores >20,7mcg/L no dia 3 (sensibilidade 94,4% e especificidade 86,7%) e se valores >19,4mcg/L no dia 4 (sensibilidade 93,5% e especificidade 91,0%)²⁴. Ao tentar otimizar a especificidade em 100% nos quatro dias de análise, os valores de corte testados tiveram sensibilidade baixa, <52%²⁴. Entretanto, os pesquisadores descobriram que uma associação de níveis de NSE >20,00mcg/L no quarto dia e um aumento de qualquer valor da NSE do dia 3 para o dia 4 previu desfechos ruins com 100% de especificidade e 73% de sensibilidade²⁴.

Um dos trabalhos encontrou um ponto de corte de 54,5μg/L em 48h após a admissão com especificidade 100%

e sensibilidade 58%²⁵, enquanto outra referência trouxe 58ng/ml como ponto de corte para a mesma especificidade de 100%¹⁵. Outro parâmetro avaliado foi a variação das concentrações séricas ao longo da internação, encontrando 100% de especificidade e 58% de sensibilidade para prever desfechos ruins quando havia aumento relativo de 33,1% entre a admissão e 48h, ou especificidade de 100% com sensibilidade de 63% para um acréscimo em valor absoluto de 7,9µg/L no mesmo período²⁵. Assim, a medida seriada dos níveis de NSE poderia ser mais útil para previsão prognóstica²⁵.

Além disso, também se percebeu tendência de valores mais baixos entre pacientes que se recuperaram bem e de valores mais altos entre os que se recuperaram mal (apesar de terem considerado um bom resultado neurológico CPC de 1, 2 e 3), independente do momento da medição²³. Foi comparado um grupo que recebeu o CDT com outro controle, não ficando claro se a hipotermia poderia alterar os valores de NSE²³. Foram analisados, também, outros parâmetros clínicos e eletrofisiológicos, sendo que níveis de NSE \geq 97ng/mL, mioclonia em 24h e ausência de reflexo pupilar à luz ou reflexo corneano, convulsões tônico-clônicas e padrão de EEG maligno em 72h previram desfechos ruins, sem falsos-positivos neste estudo²³. Ainda, uma análise combinada de NSE, testes clínicos, EEG e SSEP identificou 88% dos pacientes com resultados neurológicos ruins²³. Desta forma, propôs-se uma sequência de avaliação do quadro três dias após PCR, consistindo em retirada do

suporte à vida se uma resposta cortical (N20) ao SSEP estiver ausente bilateralmente²³. Entretanto, sendo os resultados do SSEP favoráveis ou a sua realização indisponível, sugere-se considerar suspensão do suporte se houver constatação de 2 ou mais critérios prognósticos clínicos, biológicos ou ao EEG - isto é, NSE maior ou igual a 97ng/mL, padrão maligno ao EEG (padrão isoelétrico ou de surto-supressão com ou sem descarga epileptiforme), persistência de convulsões tônico-clônicas/mioclonia e ausência de reflexo corneano ou reflexo pupilar à luz²³.

Procalcitonina

Pensando em seu poder preditor de infecções, um estudo recente avaliou a relação da procalcitonina com infecções precoces (nos primeiros sete dias), desfecho neurológico e mortalidade, ambos em seis meses²⁶. Na análise dos resultados não houve associação estatística importante entre níveis séricos de procalcitonina em 24h e 48hs e infecções precoces, mas houve correlação com desfechos neurológicos ruins em 90 dias e mortalidade²⁶. Valores elevados e baixos foram associados a mal e bom prognóstico, respectivamente, possivelmente por se tratar de um estado semelhante a síndrome de resposta inflamatória sistêmica ou sepse, provocado pela síndrome pós-PCR²⁶. Entretanto, apesar de mostrar poder prognóstico, o estudo não propôs valores de corte para a análise quantitativa²⁶.

NT-proBNT

O pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNT) é utilizado como marcador para diagnóstico e acompanhamento de doenças cardiovasculares, sendo liberado também em isquemias cerebrais¹⁸. Um dos estudos evidenciou que concentrações plasmáticas de NT-proBNT >20101ng/L à admissão na UTI fornecem especificidade de 99% e sensibilidade de 10% para mortalidade em 28 dias, com VPP de 92% e VPN de 57%¹⁸. Entretanto, esse poder de associação se perde ao fazer uma análise multivariada considerando outros dados do paciente, como idade, ritmo inicial de parada e comorbidades prévias, não fornecendo nenhum valor preditivo adicional¹⁸. A variação dos valores de NT-proBNT ao longo do CDT também não mostrou associação importante com mortalidade nos grupos de valores ascendente ou descendente, mas percebeu-se que no grupo com valores ascendentes a pressão arterial sistólica foi significativamente mais baixa, enquanto a contagem de leucócitos e os níveis de lactato foram mais altos¹⁸.

S100β

Há trabalhos, ainda, que sugerem que a proteína S100β poderia ser melhor que a NSE para avaliar o prognóstico após PCR, por atravessar a barreira hematoencefálica após a PCR e aumentar seus níveis séricos¹⁵. É um exame relativamente barato e passível de ser feito na rotina. Um dos estudos coletou amostras 48h após a PCR, já na fase de normotermia, e realizou uma avaliação neurológica antes da

alta da UTI e seis meses após o incidente¹². A análise foi feita em conjunto com NSE e BIS¹². Os resultados mostraram que S100β e NSE não são marcadores independentes, provavelmente por ambos serem liberados na presença de lesão do SNC¹². Os níveis de corte de NSE em 33mg/L, recomendado por outros trabalhos, forneceram uma especificidade de 83% de mortalidade neste estudo, sendo que essa amostra deve ser coletada após 24h da PCR¹². A análise de S100β com o BIS, entretanto, evidenciou ótima aplicabilidade¹². Pacientes com níveis de S100β >0,03mg/L apresentavam mortalidade superior a 60% e previram risco 3,4 vezes maior de resultado neurológico desfavorável, com sensibilidade de 76% e especificidade de 78%¹². Quanto ao BIS, um monitoramento abaixo de 5,5 representou risco 3,6 vezes superior de resultado neurológico desfavorável, também com alta mortalidade (>70%)¹². Esses dois parâmetros em conjunto forneceram um risco de desfecho neurológico ruim 3,6 vezes maior e mortalidade próxima aos 90%¹². Ademais, buscou-se valores ótimos de S100β e BIS para previsão prognóstica, descobrindo-se que níveis de S100β superiores a 0,3mg/L representaram desfechos ruins com especificidade de 100%, enquanto BIS com valor 0 indicou desfecho ruim com especificidade de 90%¹². Ambos os parâmetros combinados levam a um risco 2,4 vezes maior de resultado neurológico desfavorável¹².

DNA Livre Circulante

Uma das referências mostrou que os níveis de DNA livre circulante são mais baixos em pacientes tratados com CDT, com tendência a valores menores em 24h do que na admissão¹³. O escore CPC também teve relação com os valores de DNA livre circulante em 24h, mas não no momento inicial¹³. Dos pacientes que permaneciam vivos em seis meses, os níveis no momento da admissão e em 24h foram mais baixos do que os de pacientes que morreram (mediana de 0,302ng/µL vs. 0,335ng/µL e mediana de 0,248ng/µL vs. 0,368ng/µL, respectivamente)¹³. Ademais, a análise multivariada constatou que tempo de “low-flow” e valores de DNA livre circulante 24h após a entrada no serviço estão independentemente associados com mortalidade¹³.

CONCLUSÃO

Percebe-se a confiabilidade de parâmetros já bem estabelecidos, tais quais o EEG e o SSEP, com seus altos valores preditivos e boa confiabilidade, apesar de serem avaliações que necessitam de profissional especializado para sua correta interpretação. Alguns parâmetros mais tangíveis ao médico não-especialista, com boa confiabilidade e bom poder prognóstico, são a análise do BIS, da NSE, exames de imagem e alguns parâmetros clínicos, especialmente a ausência de reflexos pupilar e corneano. Por se tratar de coortes pequenas e propostas relativamente novas, ainda são resultados que necessitam de validação com trabalhos maiores e ensaios clínicos, não apenas quanto à

aplicabilidade do parâmetro em questão, mas também com valores de corte e diretrizes bem estabelecidas. Enquanto isto não ocorrer, os trabalhos são claros ao orientar uma avaliação prognóstica combinada de exames eletrofisiológicos, clínicos e laboratoriais, aguardando um prazo mínimo de 72h após o término do CDT antes de suspender o suporte de vida, se assim for indicado, apesar de um dos trabalhos ter sido capaz de propor uma sequência para avaliação da retirada do suporte de vida, conforme discutido no tópico sobre a NSE. Além disso, o médico assistente deve considerar desordens metabólicas e hidroeletrolíticas, paralisia muscular e, principalmente, a sedação residual possivelmente maior nesses pacientes hipotérmicos como fatores confundidores na determinação prognóstica, sendo imprescindível a atenção à alteração de valores de corte devido ao CDT e particularidades de cada exame, prezando sempre por uma avaliação individualizada.

REFERÊNCIAS

1. Guimarães HP, Olivato GB, Pispico A. Prehospital cardiac resuscitation. From prehospital to the emergency room: minutes that save a life-basic support resumo. Rev SOCESP 2018;28:302-11.
<http://doi.org/10.29381/0103-8559/20182803302-11>
2. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. Circulation 2014;130:1876-82.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009711>
3. Yoon JC, Kim YJ, Lee YJ, Ryoo SM, Sohn CH, Seo DW, et al. Serial evaluation of SOFA and APACHE II scores to predict neurologic outcomes of out-of-hospital cardiac arrest survivors with targeted temperature management. PLoS One 2018;13:1-11.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195628>
4. Young MN, Hollenbeck RD, Pollock JS, Giuseffi JL, Wang L, Harrell FE, et al. Higher achieved mean arterial pressure during therapeutic hypothermia is not associated with neurologically intact survival

- following cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;88:158–64. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.12.008>
- 5.Tjepkema-Cloostermans MC, van Meulen FB, Meinsma G, van Putten MJAM. A Cerebral Recovery Index (CRI) for early prognosis in patients after cardiac arrest. *Crit Care* 2013;17:R252. <https://doi.org/10.1186/cc13078>
- 6.Gonzalez M, Timerman S, Gianotto-Oliveira R, Polastri T, Canesin M, Schimidt A, et al. I Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:1–221. <http://doi.org/10.5935/abc.2013S006>
- 7.Girotra S, Chan PS, Bradley SM. Post-resuscitation care following out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *BMJ* 2015;101:1943–9. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307450>
- 8.Dale CM, Sinuff T, Morrison LJ, Golan E, Scales DC. Understanding early decisions to withdraw life-sustaining therapy in cardiac arrest survivors: A qualitative investigation. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1115–22. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-751OC>
- 9.Wibrandt I, Norsted K, Schmidt H, Schierbeck J. Predictors for outcome among cardiac arrest patients: The importance of initial cardiac arrest rhythm versus time to return of spontaneous circulation, a retrospective cohort study. *BMC Emerg Med* 2015;15:1–7. <https://doi.org/10.1186/s12873-015-0028-3>
- 10.Orban JC, Novain M, Cattet F, Plattier R, Nefzaoui M, Hyvernat H, et al. Association of serum lactate with outcome after out-of-hospital cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. *PLoS One* 2017;12:1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173239>
- 11.Burjek NE, Wagner CE, Hollenbeck RD, Wang L, Yu C, McPherson JA, et al. Early bispectral index and sedation requirements during therapeutic hypothermia predict neurologic recovery following cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:1204–12. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000126>
- 12.Stammet P, Wagner DR, Gilson G, Devaux Y. Modeling serum level of s100 β and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:851–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.039>
- 13.Gornik I, Wagner J, Gašparović V, Miličić D, Degoricija V, Skorić B, et al. Prognostic value of cell-free DNA in plasma of out-of-hospital cardiac arrest survivors at ICU admission and 24h post-admission. *Resuscitation* 2014;85:233–7. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.008>
- 14.Rittenberger JC, Sangl J, Wheeler M, Guyette FX, Callaway CW. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:1128–32. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.05.011>
- 15.Leão RN, Ávila P, Cavaco R, Germano N, Bento L. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27:322–32. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150056>
- 16.Ameloot K, Genbrugge C, Meex I, Eertmans W, Jans F, De Deyne C, et al. Is venous congestion associated with reduced cerebral

- oxygenation and worse neurological outcome after cardiac arrest? Crit Care 2016;20:146. <http://doi.org/10.1186/s13054-016-1297-2>
- 17.den Hartog AW, De Pont ACJM, Robillard LBM, Binnekade JM, Schultz MJ, Horn J. Spontaneous hypothermia on intensive care unit admission is a predictor of unfavorable neurological outcome in patients after resuscitation: An observational cohort study. Crit Care 2010;14:R121. <https://doi.org/10.1186/cc9077>
- 18.Smit B, Spoelstra-de Man AM, Girbes AR, de Waard MC. NT-proBNP in cardiopulmonary resuscitated patients treated with mild therapeutic hypothermia is not independently associated with mortality: a retrospective observational study. BMC Anesthesiol 2015;15:48. <http://doi.org/10.1186/s12871-015-0023-y>
- 19.Nishikimi M, Ogura T, Matsui K, Takahashi K, Fukaya K, Liu K, et al. Accuracy of the first interpretation of early brain CT images for predicting the prognosis of post-cardiac arrest syndrome patients at the emergency department. J Intensive Care 2018;6:1-6. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0296-6>
- 20.Carrai R, Grippo A, Scarpino M, Spalletti M, Cossu C, Lanzo G, et al. Time-dependent and independent neurophysiological indicators of prognosis in post-anoxic coma subjects treated by therapeutic hypothermia. Minerva Anestesiol 2016;82:940-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883623/>
- 21.Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Crit Care 2010;14:R173. <https://doi.org/10.1186/cc9276>
- 22.Eertmans W, Mai T, Tran P, Genbrugge C, Peene L, Mesotten D, et al. A prediction model for good neurological outcome in successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2018;26:1-9. <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0558-2>
- 23.Daubin C, Quentin C, Allouche S, Etard O, Gaillard C, Seguin A, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: A prospective cohort study. BMC Cardiovasc Disord 2011;11:48. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-11-48>
- 24.Vondrakova D, Kruger A, Janotka M, Malek F, Dudkova V, Neuzil P, et al. Association of neuron-specific enolase values with outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection. Crit Care 2017;21:1-9. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1766-2>
- 25.Storm C, Nee J, Jörres A, Leithner C, Hasper D, Ploner CJ. Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: A prospective study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2012;20:6. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-6>
- 26.Zincircioglu C, Yavuz T, Sarıtaş A, Çakmak M, Güldoğan IK, Uzun U, et al. Is Procalcitonin a Marker of Neurologic Outcome or Early Infection in Patients Treated with Targeted Temperature Management? Indian J Crit Care Med 2020;24:327-31. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23418>