

Rodrigo Nazário Leão¹, Paulo Ávila¹, Raquel Cavaco¹, Nuno Germano¹, Luís Bento¹

Hipotermia terapêutica após parada cardíaca: preditores de prognóstico

Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors

1. Unidade de Urgência Médica, Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE - Lisboa, Portugal.

RESUMO

Objetivo: A determinação do prognóstico de pacientes em coma após parada cardíaca tem implicações clínicas, éticas e sociais. Exame neurológico, marcadores de imagem e bioquímicos são ferramentas úteis e bem aceitas na previsão da recuperação. Com o advento da hipotermia terapêutica, tais informações devem de ser confirmadas. Neste estudo procurou-se determinar a validade de diferentes marcadores que podem ser utilizados na detecção de pacientes com mau prognóstico durante um protocolo de hipotermia.

Métodos: Foram coletados prospectivamente os dados de pacientes adultos, internados após parada cardíaca em nossa unidade de terapia intensiva para realização de protocolo de hipotermia. Nosso intuito foi realizar um estudo descritivo e analítico para analisar a relação entre os dados clínicos, parâmetros neurofisiológicos, de imagem e bioquímicos, e o desfecho após 6 meses, conforme definido pela escala *Cerebral Performance Categories* (bom, se 1-2, e mau, se 3-5). Foi coletada uma amostra para determinação de neuroenolase após 72 horas. Os exames de imagem e neurofisiológicos

foram realizados 24 horas após o período de reaquecimento.

Resultados: Foram incluídos 67 pacientes, dos quais 12 tiveram evolução neurológica favorável. Fibrilação ventricular e atividade teta no eletroencefalograma se associaram a bom prognóstico. Pacientes submetidos a resfriamento mais rápido (tempo médio de 163 *versus* 312 minutos), com lesão cerebral causada por hipóxia/isquemia detectada na ressonância nuclear magnética ou níveis de neuroenolase superiores a 58ng/mL se associaram a desfecho neurológico desfavorável ($p < 0,05$).

Conclusão: A presença de lesão cerebral causada por hipóxia/isquemia e de neuroenolase foram fortes preditores de má evolução neurológica. Apesar da crença de que atingir rapidamente a temperatura alvo da hipotermia melhora o prognóstico neurológico, nosso estudo demonstrou que este fator se associou a um aumento da mortalidade e a uma pior evolução neurológica.

Descritores: Hipotermia induzida; Parada cardíaca; Ressuscitação cardiopulmonar; Neuroenolase específica; Hipóxia-isquemia encefálica

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 23 de julho de 2015
Aceito em 6 de novembro de 2015

Autor correspondente:

Rodrigo Nazário Leão
Unidade de Urgência Médica do Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE
Rua José António Serrano
1150-199 - Lisboa, Portugal
E-mail: rodrigoromaoleao@gmail.com

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20150056

INTRODUÇÃO

A hipotermia terapêutica consiste na redução controlada da temperatura corpórea do paciente, tendo um alvo predefinido de temperatura. Define-se hipotermia como leve (32 - 34°C), moderada (28 - 32°C) ou profunda (< 28°C).⁽¹⁾ Há evidências do uso de hipotermia terapêutica desde as civilizações egípcia, grega e romana.⁽²⁾ Ela era utilizada para tratar a dor, induzir ao “silêncio cerebral” durante cirurgia, cuidar de tétano, lesão encefálica traumática ou mesmo

de epilepsia.⁽³⁾ Nas décadas de 1930 e 1940, os estudos realizados por Temple Fay, Claude Beck e Charles Bailey em pacientes com traumatismo craniano e cirurgia cardíaca demonstraram sua capacidade neuroprotetora.^(4,5) Nos anos 1990, demonstrou-se que a hipotermia, utilizada por 2 a 24 horas em pacientes de lesão encefálica traumática, acidente vascular cerebral (AVC) e parada cardíaca, ocasionou uma significativa melhora da recuperação neurológica.⁽⁶⁻⁸⁾ Presentemente, as principais aplicações da hipotermia envolvem proteção neurológica após ressuscitação cardiopulmonar (RCP - com temperatura alvo de $33 \pm 1^\circ\text{C}$), durante cirurgias cardíacas ou neurológicas altamente complexas, no tratamento de hipertensão intracraniana refratária, assim como em algumas afecções que cursam com aumento da temperatura.⁽⁹⁾

Recentemente Nielsen et al. publicaram um estudo que comparava duas temperaturas alvo (33°C e 36°C), no qual não se demonstrou vantagem da hipotermia em termos de mortalidade e desfechos neurológicos após 6 meses⁽¹⁰⁾ Apesar desses achados, não se podem tirar conclusões definitivas, e esses resultados devem ser replicados em outras populações. Assim, em suas diretrizes de 2010, a *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) publicou uma recomendação de seu uso.^(11,12)

Os resultados após parada cardíaca dependem predominantemente da recuperação neurológica após um período de anóxia. A previsão dos desfechos neurológicos é importante para decidir a extensão das medidas ou os limites dos cuidados após a parada.⁽¹³⁾ Em 2006, a *American Academy of Neurology* (AAN) publicou diretrizes para o estabelecimento de mau prognóstico em pacientes comatosos sobreviventes a RCP. A ausência de reflexos córneos ou pupilares e ausência de resposta ou resposta em extensão após 72 horas depois da parada, ausência de potenciais somatossensoriais evocados N20, níveis de enolase específica de neurônios (NSE) superiores a 33ng/mL após 72 horas e presença de estado epiléptico mioclônico nas primeiras 24 horas foram considerados fatores de mau prognóstico.⁽¹⁴⁾ No entanto, estas diretrizes basearam-se principalmente em estudos de pacientes não submetidos à hipotermia terapêutica, e surgiram novos estudos que demonstraram que as diretrizes da AAN podem não se aplicar aos pacientes submetidos à hipotermia terapêutica.^(15,16) Evidências recentes sugerem que reflexos de tronco,^(17,18) resposta motora,⁽¹⁹⁾ mioclonia,^(20,21) eletrofisiologia,⁽²²⁻²⁸⁾ biomarcadores^(17,29-32) e exame de ressonância nuclear magnética (RNM).^(17,33-35) podem constituir importante contribuição para o estabelecimento do prognóstico em pacientes submetidos à hipotermia. Apesar dos diversos estudos, as análises univariadas não foram suficientemente robustas ou coerentes para que se pudesse

chegar a um fator capaz de estabelecer, com segurança, o prognóstico destes pacientes. Atualmente, a melhor estratégia recomendada é deduzir o prognóstico por meio de uma avaliação integrada de preditores em conjunto com todas as informações clínicas. Assim sendo, conduzimos o presente estudo para determinar a validade de diferentes marcadores, que podem ser utilizados na detecção de pacientes com mau prognóstico durante hipotermia terapêutica.

MÉTODOS

Conduzimos um estudo prospectivo entre maio de 2012 e junho de 2014, em uma unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE, em Portugal, para determinar os preditores de desfecho em pacientes após parada cardíaca, que foram admitidos e submetidos a um protocolo de hipotermia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE, em conformidade com a Declaração de Helsinque, carta de aprovação 253/2015. Foi dispensada a necessidade de se obter assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Protocolo de hipotermia

Nosso protocolo de hipotermia foi delineado com base nas recomendações publicadas pelo ILCOR em 2010 e incluiu os serviços médicos de emergência (SME), o pronto-socorro e a unidade coronariana.⁽¹¹⁾

Foram incluídos todos os pacientes que mantinham pressão arterial sistólica superior a 80mmHg após recuperação da circulação espontânea (RCE) e avaliação segundo a escala de coma de Glasgow inferior a 9. Foram excluídos os pacientes com temperatura central inferior a 30°C , coagulopatia, crioglobulinemia, sangramento grave, hemorragia intracerebral e doença terminal reconhecida. As figuras 1S e 2S, nos materiais eletrônicos suplementares, detalham os métodos para indução da hipotermia. Após atingir a temperatura alvo ($33 \pm 1^\circ\text{C}$), a hipotermia foi mantida durante 24 horas com utilização de mantas de resfriamento (Blanketrol® III, Cincinnati Sub-Zero) em modo automático. Durante este período, foi provido conforme necessário: suporte hemodinâmico para manter a pressão arterial média acima de 80mmHg , suporte ventilatório para manutenção de ventilação normal, suporte renal para manutenção da diurese acima de 1mL/kg/hora , nutrição enteral contínua (se tolerada) desde o início em uma dose de 20mL/hora , controle da glicemia para manutenção de níveis abaixo de 200mg/dL e controle iônico ($\text{K}^+ > 4\text{mEq/L}$ e $\text{Mg}^{2+} > 2,5\text{mEq/L}$). Nos casos de hipotensão refratária, arritmias refratárias ou sangramento não

controlável, o protocolo foi descontinuado. Foi realizado reaquecimento até 36°C (com um aumento máximo de temperatura de 0,3°C/hora, em um período mínimo de 8 horas), apenas com uso da manta superior. Durante este período, foram realizadas as seguintes tarefas: monitoramento horário da glicemia, suspensão da curarização em casos de temperatura acima de 36°C, suspensão da sedação em casos de temperatura acima de 36°C e monitorização do bloqueio neuromuscular com sequência de 4 estímulos, suspensão da reposição de K⁺ 6 horas antes do reaquecimento, a não ser em casos com níveis séricos abaixo de 3mEq/L, suspensão da reposição de Mg²⁺ quando a temperatura superava 36°C, uso de antipiréticos para evitar temperaturas acima de 37°C, e manutenção da temperatura abaixo de 37°C durante as 72 horas subsequentes.

Analizamos os seguintes dados demográficos e clínicos: sexo, idade, escores *Simplified Acute Physiology Score II*⁽³⁶⁾ e 3 (SAPS II e SAPS 3) e *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II).⁽³⁷⁾ Categorizamos a parada cardíaca segundo suas causas, local da ocorrência e ritmo inicial. Foram registrados os tempos do protocolo de hipotermia como segue: tempo até RCP, duração da RCP, tempo até a RCE, tempo desde a RCE até o início da hipotermia, tempo até atingir a temperatura alvo, duração da hipotermia e duração do reaquecimento. Após 72 horas da parada cardíaca, registramos: as respostas motoras, respostas pupilar e córnea, e avaliação segundo a escala de coma de Glasgow. Incluímos também avaliação do lactato na admissão, após 24 horas e suas variações, NSE após 72 horas, resultados do eletroencefalograma (EEG), potenciais evocados N20 e sinais de encefalopatia por anóxia (lesão cerebral por anóxia/isquemia) na RNM, todos conduzidos durante o período de 24 horas de reaquecimento. Para fins de análise estatística, consideramos como lesão cerebral por hipóxia/isquemia na RNM a presença de anormalidades em grandes áreas, como o cerebelo, córtex cerebral e gânglios da base em imagens pesadas em difusão, mapa de coeficiente aparente de difusão e sequências de recuperação da inversão atenuada por fluidos.

O desfecho neurológico após 6 meses foi determinado por meio de consulta presencial ou por telefone com utilização das categorias de desempenho cerebral da escala Glasgow-Pittsburgh (CPC). A escala é dividida em cinco categorias: 1) consciente e alerta, com função normal ou apenas ligeira incapacidade; 2) consciente e alerta, com incapacidade moderada; 3) consciente com incapacidade grave; 4) comatoso ou estado vegetativo persistente e 5) morte cerebral ou morte por outras causas.⁽³⁸⁾ Um escore CPC de 1-2 foi considerado como bom desfecho, e 3-5, como mau desfecho.

Análise estatística

Além da análise descritiva, as variáveis sem distribuição normal foram analisadas com utilização do teste U de Mann-Whitney, usando-se o teste de Pearson e o qui quadrado para testar as variáveis categóricas. Considerou-se um nível de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Foi realizada uma análise da curva Característica de Operação do Receptor (ROC - *Receiver Operating Characteristic*) para definir um valor de corte com 100% de especificidade para NSE.

Para avaliar a significância das variáveis em relação à probabilidade de ter um mau prognóstico neurológico, realizamos uma análise multivariada utilizando regressão logística pelo método Forward:LR. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificar a precisão (*goodness of fit*) do modelo de regressão logística e a análise da curva ROC foi realizada para definir a capacidade discriminativa do modelo.

As análises estatísticas foram conduzidas com utilização do pacote IBM *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 21, (International Business Machines Corp., EUA).

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 70 pacientes foram admitidos e 67 concluíram o protocolo de hipotermia, sendo que 27% dos pacientes eram do sexo feminino ($n = 18$). Dentre os casos de paradas cardíacas, 69% ocorreram fora do hospital. As principais causas de parada cardíaca foram infarto agudo do miocárdio (26 pacientes) e insuficiência respiratória (18 pacientes). A taxa de mortalidade em 6 meses foi de 61%. Doze pacientes tiveram bom desfecho neurológico (Tabela 1). A figura 1 apresenta a seleção e a evolução dos pacientes durante o seguimento de 6 meses.

A média de idade foi de $62,6 \pm 13$ anos, e esta variável não se associou com o desfecho neurológico ($p = 0,46$). A amostra do estudo teve, na admissão, um escore SAPS II de $63,4 \pm 12,1$, SAPS 3 de $76,5 \pm 13,0$ e APACHE II de $27,6 \pm 7,0$. Quando analisamos os escores de gravidade, encontramos uma relação significativa entre valores elevados de SAPS 3 e APACHE II com mortalidade aos 6 meses. No entanto, não houve associação entre os escores de gravidade e o desfecho neurológico (Tabela 2).

Apresentaram inicialmente uma fibrilação ventricular 25 pacientes, 26 tinham assistolia e 10 tinham atividade elétrica sem pulso. Todos os pacientes com atividade elétrica sem pulso tiveram desfecho fatal até os 6 meses ($p = 0,01$). Dentre os pacientes com desfecho favorável ($n = 12$), oito pacientes tinham fibrilação ventricular como ritmo inicial. Aqueles com fibrilação atrial apresentaram

Tabela 1 - Características da população do estudo

Características	Total (N = 67)
Idade (anos)	62,6 (13)
Sexo masculino	49 (73)
Local da parada cardíaca	
Fora do hospital	46 (69)
Hospital	21 (31)
Causas de parada cardíaca	
Insuficiência respiratória	18 (27)
Infarto agudo do miocárdio	26 (39)
Disritmia	3 (4)
AVC	1 (2)
Distúrbio metabólico	2 (3)
Indeterminada	17 (25)
Ritmo inicial	
Taquicardia ventricular	1 (2)
Fibrilação ventricular	27 (40)
Assistolia	27 (40)
Atividade elétrica sem pulso	10 (15)
Indeterminado	2 (3)
Local de início do protocolo de hipotermia	
Serviços de emergência médica	10 (15)
Pronto-socorro	12 (18)
Unidade de terapia intensiva	45 (67)
Mortalidade aos 6 meses	41 (61)
Desfecho neurológico favorável (CPC 1-2)	12 (18)

AVC - acidente vascular cerebral. CPC - categorias de desempenho neurológico Glasgow-Pittsburgh. Resultados expressos como número (%) e média (desvio padrão).

associação com uma maior probabilidade de sobrevivência ($p = 0,03$) e melhor desfecho neurológico (*odds ratio* - OR 0,17, intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,04 - 0,76; $p = 0,01$) em comparação aos pacientes que tinham inicialmente outros ritmos (Tabela 2).

Deram início ao protocolo de hipotermia na UTI 45 pacientes, 12 pacientes no pronto-socorro e 10 com os SME. Não houve uma diferença significativa com relação à mortalidade aos 6 meses e o desfecho neurológico quando se compararam os diferentes grupos (Tabela 2). Os tempos de implantação do protocolo variaram: tempo até a RCP entre zero e 30 minutos; duração da RCP entre 2 e 64 minutos; tempo até RCE entre 4 e 85 minutos; tempo entre a RCE e o início da hipotermia entre zero e 10 horas; tempo até atingir a temperatura alvo entre zero e 12 horas; duração da hipotermia entre 20 e 31 horas; e duração do reaquecimento entre 6 e 38 horas. Apenas um dos pacientes excedeu o limite de 8 horas para iniciar a hipotermia. Foi um paciente com infarto agudo do miocárdio e fibrilação

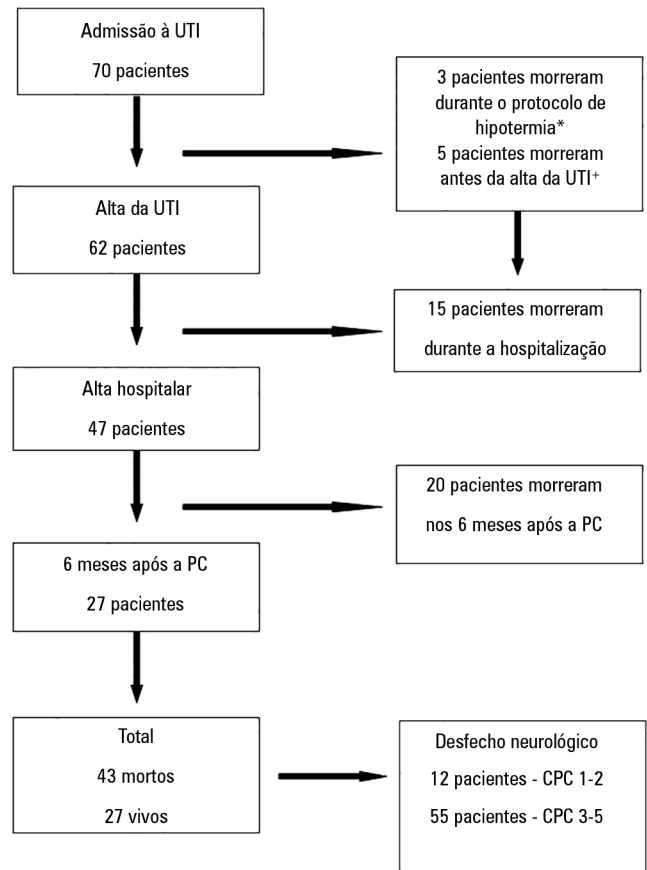


Figura 1 - Mortalidade e desfechos neurológicos. UTI - unidade de terapia intensiva; PC - parada cardíaca; CPC - categorias de desempenho Glasgow-Pittsburgh. * Estes pacientes foram excluídos, por não terem concluído o protocolo de hipotermia. + Estes pacientes morreram entre o 5º e o 11º dias após a parada cardíaca.

ventricular como ritmo inicial, que teve um desfecho neurológico favorável. A demora ocorreu porque esse paciente foi antes submetido a uma angioplastia coronária. Quando analisamos estes períodos, identificamos que tempos mais curtos para atingir a temperatura alvo se associaram com níveis mais elevados de mortalidade aos 6 meses ($p = 0,04$) e piores desfechos neurológicos ($p < 0,01$). Nenhum dos demais períodos do protocolo demonstrou um relacionamento estatisticamente significativo com os desfechos em estudo (Tabela 2).

As respostas motoras e os reflexos pupilar e córneo foram avaliados 72 horas após a parada cardíaca, assim como se procedeu à avaliação segundo a escala de coma de Glasgow. A ausência de reflexos motores ou postura em extensão não previram desfechos desfavoráveis. Seis pacientes tinham resposta pupilar à luz ausente, com ausência de reflexo córneo, e nenhum deles voltou à consciência. Presença de respostas motoras, respostas pupilares e reflexos córneos não se correlacionaram com o desfecho neurológico

Tabela 2 - Variáveis e desfechos neurológicos aos 6 meses

	CPC 1-2 (N = 12)	CPC 3-5 (N = 55)	Valor de p
Idade (anos)	59,5 (13,3)	63,0 (13,6)	0,46
Escores de gravidade			
APACHE II	25,5 (7,9)	28,5 (5,7)	0,15
SAPS II	60,5 (13,4)	63,3 (12,4)	0,20
SAPS 3	72,8 (10,1)	76,7 (14,5)	0,42
Ritmo inicial			
Taquicardia ventricular	0 (0)	1 (2)	0,61
Fibrilação ventricular	8 (12)	17 (25)	0,01
Assistolia	4 (6)	22 (33)	0,33
Atividade elétrica sem pulso	0 (0)	10 (15)	0,08
Local do início do protocolo de hipotermia			
Serviços médicos de emergência	2 (3)	8 (12)	0,68
Pronto-socorro	2 (3)	10 (15)	0,97
Unidade de terapia intensiva	8 (12)	37 (55)	0,73
Tempos do protocolo de hipotermia em minutos			
Tempo da PC até RCP	2,27 (4,58)	5,13 (6,73)	0,19
Duração da RCP	19,18 (17,62)	21,13 (11,82)	0,67
Tempo da PC até RCE	21,45 (18,18)	26,26 (15,75)	0,44
Tempo da RCE até hipotermia	168,64 (184,73)	124,49 (96,79)	0,29
Tempo até atingir a temperatura alvo	311,82 (192,24)	163,44 (121,90)	< 0,01
Duração da hipotermia	1478,4 (76,8)	1470,60 (101,40)	0,82
Duração do reaquecimento	660 (241,2)	726,00 (382,20)	0,59
Lactato			
Admissão	4,02 (2,71)	5,77 (3,57)	0,15
24 horas	2,41 (1,87)	2,54 (1,59)	0,84
Variação nas 24 horas	-1,46 (2,96)	-3,18 (3,51)	0,11
Lesão cerebral por hipóxia/isquemia na RNM	1 (2)	33 (49)	< 0,01
Ausência de resposta N20 nos PES	6 (9)	10 (15)	0,07
EEG			
Atividade teta	9 (13)	5 (7)	0,01
Atividade delta	2 (3)	4 (6)	0,23
Estado epiléptico	0 (0)	1 (2)	0,57
Atividade de supressão de crises	1 (2)	12 (18)	0,27
Enolase específica de neurônio	23,33 (17,75)	103,36 (75,80)	0,02

CPC - categorias de desempenho cerebral Glasgow-Pittsburgh; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS - *Simplified Acute Physiology*; PC - parada cardíaca; RCP - ressuscitação cardiopulmonar; RCE - retorno da circulação espontânea; RNM - ressonância nuclear magnética; PES - potenciais evocados somatossensoriais; EEG - eletroencefalograma. Resultados expressos como número (%) e média (desvio padrão).

aos 6 meses. A avaliação pela escala de coma de Glasgow variou entre 3 e 15, e não teve associação estatisticamente significativa com o prognóstico ($p = 0,13$).

Analisamos os níveis de lactato na admissão e 24 horas mais tarde, assim como suas variações durante esse período. A análise estatística mostrou que níveis mais elevados de lactato na admissão e após 24 horas tiveram tendência a se associar com maior mortalidade e desfecho neurológico

pior após 6 meses. Porém não encontramos diferenças estatisticamente significantes (Tabela 2).

Quase todos os pacientes com lesão cerebral por hipóxia/isquemia na avaliação pela RNM tiveram maus desfechos neurológicos ($p < 0,01$). A ocorrência de mau desfecho neurológico nos pacientes com presença de lesão cerebral por hipóxia/isquemia foi 19 vezes maior do que nos pacientes sem tais lesões (OR 19,8, IC95% 1,7 - 229,6)

(Tabela 2). Nenhum dos pacientes sem resposta N20 teve desfecho neurológico favorável. No entanto, estes resultados não tiveram significância estatística ($p = 0,07$) (Tabela 2). A maioria dos pacientes com bom desfecho neurológico tinha atividade teta. Assim, a presença de atividade teta no EEG se associou com desfechos neurológicos melhores ($p = 0,01$, OR 0,11, IC95% 0,01-0,75). Outros padrões eletroencefalográficos não tiveram significância estatística (Tabela 2).

Valores mais elevados de NSE se associaram com piores desfechos neurológicos aos 6 meses ($p = 0,02$) (Tabela 2). A análise da curva ROC revelou que níveis de NSE superiores a 58ng/mL tiveram uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 100% para desfechos neurológicos desfavoráveis. A Área Sob a Curva (AUC - *Area Under the Curve*) foi de 0,86, $p < 0,001$) (Figura 2).

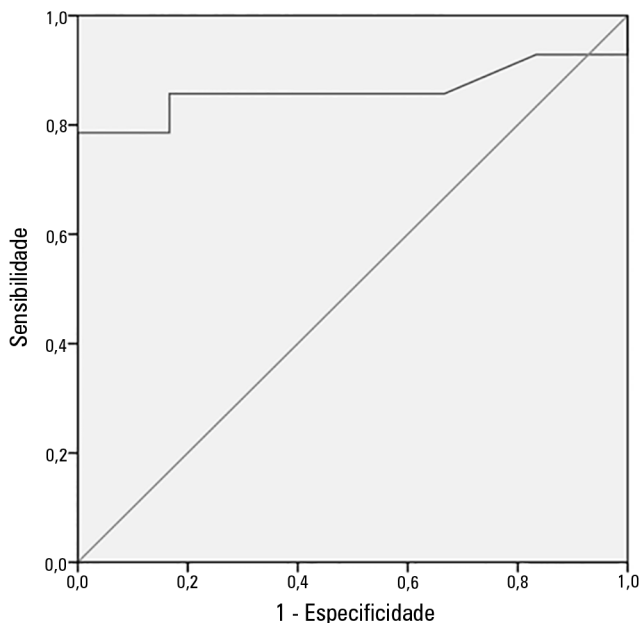


Figura 2 - Curva ROC para enolase específica de neurônio.

Para definir a significância destas variáveis quanto à probabilidade de ter desfecho neurológico desfavorável, realizamos uma análise multivariada com uso de regressão logística com o método Forward:LR. Este modelo gerou as seguintes variáveis significantes: fibrilação ventricular (OR 0,013, IC95% 0,010 - 12,26; $p = 0,05$); tempo até atingir a temperatura alvo (OR 0,98, IC95% 0,97 - 0,99; $p = 0,02$); presença de lesão cerebral por hipóxia/isquemia no exame de RNM (OR 23,5, IC95% 2,7 - 204,6; $p = 0,04$) e NSE > 58ng/mL (OR 21,7, IC95% 12,3 - 56,5; $p = 0,05$). A análise da curva ROC revelou uma excelente

capacidade de discriminação, com uma AUC = 0,96, com $p < 0,001$ (Figura 3). Segundo esta análise, a probabilidade de um desfecho neurológico negativo diminui com a presença de fibrilação ventricular e aumenta com um tempo mais curto para atingir a temperatura alvo, presença de lesões por hipóxia/isquemia na RNM e valores de NSE > 58ng/mL. A porcentagem de classificações corretas, segundo este modelo, foi de 94,7%.

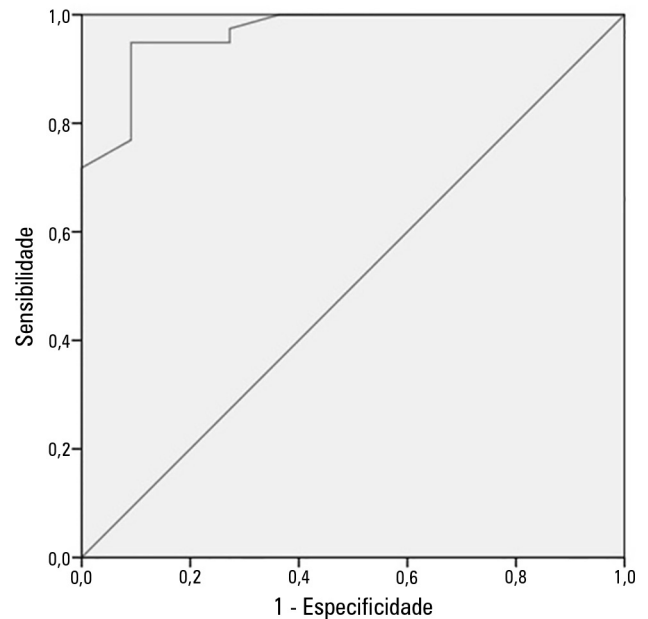


Figura 3 - Curva ROC com modelo ajustado.

DISCUSSÃO

Este estudo verificou que diversos marcadores para avaliação do desfecho neurológico continuam válidos em pacientes submetidos à hipotermia terapêutica após parada cardíaca. Identificamos que fibrilação atrial e atividade teta no EEG são fatores protetores, enquanto tempo mais curto para atingir a temperatura alvo, lesão cerebral por hipóxia/isquemia na RNM e níveis de NSE > 58ng/mL se associaram com desfechos neurológicos desfavoráveis. A ausência de resposta pupilar à luz e a ausência de reflexos córneos se associaram com desfechos desfavoráveis, o que é coerente com a literatura.⁽¹⁶⁾

Começamos por analisar a correlação entre os escores de gravidade por ocasião da admissão, mortalidade e desfecho neurológico. Embora tenhamos encontrado que os escores APACHE II e SAPS3 estão relacionados com a mortalidade aos 6 meses, o mesmo não foi verdadeiro quanto aos desfechos neurológicos. Esses resultados

concordam com os recentes achados, que verificaram que os escores de gravidade quando da admissão não são bons preditores dos desfechos neurológicos. Na verdade, determinamos que o poder preditivo do escore APACHE II aumenta com o tempo, e este escore só se correlaciona de forma leve com o desfecho neurológico dos pacientes que tiveram parada cardíaca no hospital.⁽³⁹⁻⁴¹⁾ Atribuímos isso ao fato de que não foram incluídas variáveis importantes nesse cenário, como o ritmo da parada cardíaca, o tempo de parada cardíaca e o tempo até se iniciar a RCP especializada.^(42,43)

A população de nosso estudo consistiu-se de 37 pacientes com ritmo inicial não passível de choque, e 28 pacientes com ritmo inicial passível de choque. Identificamos que a presença de fibrilação ventricular se associou com uma maior probabilidade de desfechos neurológicos favoráveis, o que é coerente com a literatura publicada a respeito de pacientes submetidos à hipotermia terapêutica.^(44,45)

Os achados de estudos experimentais sugerem que o início precoce da hipotermia terapêutica após parada cardíaca seria um tratamento seguro e benéfico em termos de redução da mortalidade e melhora dos desfechos neurológicos, o que levou à sua instituição no ambiente pré-hospitalar.⁽⁴⁶⁾ No entanto, estudos recentes não puderam demonstrar estas vantagens.⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾ Nosso estudo confirma estes achados, deixando de mostrar qualquer melhora no prognóstico quando a hipotermia foi iniciada fora do hospital. À vista desses achados, as razões pelas quais não pudemos encontrar benefícios são especulativas. O resfriamento precoce foi realizado por equipes treinadas e segundo um protocolo estabelecido. O estudo não foi completamente cego e, por esta razão, não podemos excluir a ocorrência de algum viés, embora creiamos que seja uma explicação improvável. Além disso, como este foi um estudo observacional, não se pode excluir a existência de fatores de confusão conhecidos, ou mesmo desconhecidos. Outra possível explicação seria a existência de efeitos colaterais, que podem ter contribuído para o desfecho. Por exemplo, a hipotermia induzida com infusão de líquidos se associa com diminuição da pressão de perfusão coronária e diminuição do pH e da pressão parcial de oxigênio (PaO_2), o que se relaciona com desfechos desfavoráveis.^(47,52) O início precoce do resfriamento pode ser mais benéfico se iniciado durante a RCP, o que, assim, reduz a lesão de reperfusão que ocorre após o RCE, como demonstrado em estudos em animais.⁽⁵³⁾ No entanto, essa pressuposição necessita ser testada em futuros estudos. Com relação à temperatura e levando em consideração que, como sugeriram Nielsen et al.,⁽¹⁰⁾ evitar a hipertermia pode ser tão protetor quanto a hipotermia, cremos que o fato de não termos comparado

o nível de temperatura com a mortalidade e o desfecho neurológico é uma limitação deste estudo. Esta possibilidade não foi considerada porque este estudo foi delineado e iniciado antes da publicação do estudo de Nielsen et al. Além do mais, todos os pacientes cumpriram o protocolo de hipotermia e atingiram a temperatura alvo de $33 \pm 1^\circ\text{C}$. Apenas um dos pacientes excedeu o limite de 8 horas para iniciar a hipotermia, o que explica o máximo de 12 horas necessário para atingir a temperatura alvo. A exclusão desse caso na análise estatística não afetou o resultado.

Verificamos, neste estudo, que um tempo mais curto para atingir a temperatura alvo se associou com maior mortalidade e piores desfechos neurológicos aos 6 meses, o que indica que taxas maiores de redução da temperatura se associaram a piores prognósticos. Nossa hipótese é a de que este resultado pode estar relacionado ao fato de que os pacientes com quadros de dano neurológico mais grave e irreversível são menos reativos às baixas temperaturas, de forma que ocorrem menos tremores e menor necessidade de sedação, o que permite um resfriamento mais rápido.^(54,55)

O lactato é um importante marcador de hipóxia e/ou hipoperfusão, e seus níveis séricos e efetividade de sua depuração estão relacionados com a mortalidade em pacientes graves.⁽⁵⁶⁾ Nosso estudo demonstrou que valores mais elevados de lactato quando da admissão, após 24 horas e suas variações no período têm uma tendência à associação com maior mortalidade e piores desfechos neurológicos aos 6 meses, embora estes achados não tenham sido estatisticamente significantes. Diversos estudos tentaram verificar a associação entre as mensurações dos níveis de lactato, e a mortalidade e prognóstico neurológico, apesar de os resultados terem sido inconclusivos. Alguns estudos retrospectivos demonstraram associação de valor clínico provavelmente restrito entre níveis elevados de lactato, mortalidade e desfechos neurológicos desfavoráveis.^(57,58) Recente estudo prospectivo identificou um significativo relacionamento entre sobrevivência, desfechos neurológicos favoráveis, baixos níveis séricos e alta porcentagem de depuração do lactato.⁽⁵⁹⁾ Nossa hipótese é a de que outras variáveis, como uma curta duração da parada cardíaca, eficiência e rapidez da RCP, eficiência da ressuscitação hídrica ou eficiência da oxigenação, estejam relacionadas com níveis séricos mais baixos e maior depuração de lactato, e, portanto, com a probabilidade de melhor prognóstico. Cremos que seu uso para prever o desfecho pode, futuramente, ser importante; porém, atualmente, não há evidência suficiente para sua recomendação.

Dentre os nossos pacientes com sinais de lesão cerebral por hipóxia/isquemia na RNM, apenas um teve um bom desfecho neurológico. Esse resultado concorda com os de

outros estudos publicados, que indicam que a presença de extensas e graves lesões cerebrais isquêmicas na RNM pesada em difusão se associam com desfechos neurológicos desfavoráveis, o que proporciona mais informações para o prognóstico.^(33,60) A despeito do bom desempenho da RNM em nosso estudo, sua interpretação é complexa, não está completamente padronizada e é significativamente afetada pela variabilidade entre observadores. As mensurações no mapa de coeficiente aparente de difusão parecem solucionar os problemas de padronização e variabilidade entre diferentes observadores, embora sua implantação demande um programa de computador que ainda não está universalmente disponível. Mais ainda, trata-se de um exame com acesso limitado e de difícil realização em pacientes instáveis. Considerando esses problemas, a qualidade limitada da literatura disponível e a pequena amostra de nosso estudo, não recomendamos seu uso isoladamente para definir o prognóstico em pacientes após parada cardíaca.^(33,61)

A pesquisa a respeito do uso de potenciais evocados somatossensoriais tem demonstrado que a ausência bilateral é um bom preditor de desfecho neurológico desfavorável em pacientes comatosos após parada cardíaca.⁽⁶²⁾ Embora, neste estudo, todos os pacientes sem resposta N20 tenham apresentado desfecho neurológico desfavorável, este achado não foi estatisticamente significativo. cremos que o número elevado de pacientes com desfecho neurológico desfavorável e que apresentavam resposta N20 positiva tenha influenciado no resultado.

A análise univariada do padrão eletroencefalográfico demonstrou que a atividade teta associou-se a uma melhor chance de ter um desfecho neurológico favorável. Padrões malignos se associaram a desfechos neurológicos desfavoráveis, embora tais achados não tenham sido estatisticamente significantes. Porém os resultados do EEG não foram incluídos na equação final, quando se realizou a análise multivariada. Estes resultados concordam com os de outros estudos publicados, que concluem que padrões benignos se associam com um bom prognóstico.^(63,64) Embora todos os pacientes tenham sido tratados com fármacos sedativos durante o período de hipotermia, 16 pacientes ainda estavam sedados quando foi registrado o EEG, todos com fentanil (dose entre 0,5 - 2,0 µg/kg/hora, que foi suspenso nas 24 horas após o reaquecimento). Apesar disso, é improvável que os padrões eletroencefalográficos tenham sido alterados pelo uso de fentanil na dose utilizada.^(65,66) A precisão das determinações do desfecho neurológico por eletroencefalografia é limitada pela falta de uma linguagem transversal com relação aos padrões malignos. Deveria ser criada uma classificação universal e consensual, direcionada para pacientes graves, para que se

possa evidenciar a real importância nas determinações do prognóstico neurológico.⁽⁶⁷⁾

A enolase específica de neurônios é uma enzima que pode ser encontrada nos tecidos nervosos e neuroendócrinos, e tem meia-vida de 24 horas. Em razão de sua especificidade para estes tecidos, e da evidência de que seus valores aumentam quando ocorre destruição neuronal, essa enzima tem crescido em importância como um marcador prognóstico em pacientes comatosos após parada cardíaca. Em 2006, a AAN⁽⁶⁸⁾ definiu um valor superior a 33ng/mL entre o primeiro e o terceiro dia após uma parada cardíaca como um preditor de desfecho neurológico desfavorável. Porém este valor baseou-se apenas em estudos com populações não submetidas a hipotermia.⁽¹⁴⁾ Desde a implantação deste padrão, várias investigações estudaram o possível efeito terapêutico da hipotermia neste valor, com diferentes resultados, indicando valores significantes de corte desde > 28ng/mL até > 97ng/mL, ou mesmo afirmando que a hipotermia terapêutica não afeta seus valores.^(30,31,69,70) Estudos mais recentes demonstraram que, não o valor absoluto, mas sua variação pode estar mais proximamente relacionada com o desfecho.^(13,71) Em nosso estudo, valores mais elevados de NSE se associaram com desfechos neurológicos piores aos 6 meses, sendo que níveis de NSE superiores a 58ng/mL tiveram uma especificidade de 100% para mau prognóstico. Isto indica que os valores de NSE que se associaram a desfechos desfavoráveis foram superiores aos estabelecidos pela AAN e, assim, a hipotermia terapêutica pode, de fato, ter modificado o valor de corte de NSE para mau prognóstico.

Nosso estudo teve algumas limitações. Como os dados foram coletados por diferentes observadores, a pesquisa ficou sujeita a uma variabilidade entre observadores. A população relativamente pequena pode ter influenciado nos resultados, fazendo com que dados relativos a tradicionais marcadores de mau prognóstico neurológico, como ausência de resposta N20 nos potenciais evocados somatossensoriais, ou a presença de estado epilético no EEG, tenham deixado de mostrar significância estatística. Embora não incluída nas recomendações da AAN, certos estudos indicam que a proteína S-100β pode ser superior aos níveis de NSE para determinação do prognóstico após parada cardíaca.⁽³²⁾ No entanto, seu valor está menos bem documentado e é mais controverso do que o da NSE.⁽⁶⁸⁾ Este biomarcador não foi avaliado porque não estava disponível em nosso laboratório quando o estudo foi delineado, porém pode ter um papel importante na determinação dos desfechos neurológicos.

Um ponto forte de nosso estudo diz respeito ao protocolo bem estabelecido com a unidade coronariana e os

SME, equipados para iniciar a hipotermia terapêutica no ambiente pré-hospitalar de forma rotineira, sem a identificação de efeitos colaterais.

CONCLUSÃO

A presença de lesão cerebral por hipóxia/isquemia nos exames de ressonância nuclear magnética e a enolase específica de neurônios foram fortes fatores para prognóstico

de desfechos neurológicos desfavoráveis. Embora se creia que, alcançar rapidamente a temperatura alvo da hipotermia melhora o prognóstico neurológico, nosso estudo mostrou aumento da mortalidade e piora dos desfechos neurológicos com a obtenção precoce da temperatura alvo.

Apesar de estes dados apresentarem um valor importante e serem estatisticamente significantes, nossos resultados devem ser replicados em estudos maiores, prospectivos e multicêntricos, para que se possa gerar um consenso.

ABSTRACT

Objective: The determination of coma patient prognosis after cardiac arrest has clinical, ethical and social implications. Neurological examination, imaging and biochemical markers are helpful tools accepted as reliable in predicting recovery. With the advent of therapeutic hypothermia, these data need to be reconfirmed. In this study, we attempted to determine the validity of different markers, which can be used in the detection of patients with poor prognosis under hypothermia.

Methods: Data from adult patients admitted to our intensive care unit for a hypothermia protocol after cardiac arrest were recorded prospectively to generate a descriptive and analytical study analyzing the relationship between clinical, neurophysiological, imaging and biochemical parameters with 6-month outcomes defined according to the Cerebral Performance Categories scale (good 1-2, poor 3-5). Neuron-specific enolase was collected at 72 hours. Imaging and neurophysiologic exams were carried out in the 24 hours after the rewarming period.

Results: Sixty-seven patients were included in the study, of which 12 had good neurological outcomes. Ventricular fibrillation and electroencephalographic theta activity were associated with increased likelihood of survival and improved neurological outcomes. Patients who had more rapid cooling (mean time of 163 versus 312 minutes), hypoxic-ischemic brain injury on magnetic resonance imaging or neuron-specific enolase > 58ng/mL had poor neurological outcomes ($p < 0.05$).

Conclusion: Hypoxic-ischemic brain injury on magnetic resonance imaging and neuron-specific enolase were strong predictors of poor neurological outcomes. Although there is the belief that early achievement of target temperature improves neurological prognoses, in our study, there were increased mortality and worse neurological outcomes with earlier target-temperature achievement.

Keywords: Hypothermia, induced; Heart arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Neuron-specific enolase; Hypoxia-ischemia, brain

REFERÊNCIAS

- Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med*. 1997;336(24):1730-7.
- Adams F, translator. *The genuine works of Hippocrates*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1939.
- Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest*. 2008;133(5):1267-74.
- Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*. 1959;38:423-8.
- Fay T. Early experiences with local and generalized refrigeration of the human brain. *J Neurosurg*. 1959;16(3):239-59; discussion 259-60.
- Rothoerl RD, Brawanski A. The history and present status of deep hypothermia and circulatory arrest in cerebrovascular surgery. *Neurosurg Focus*. 2006;20(6):E5.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549-56. Erratum in *N Engl J Med* 2002;346(22):1756.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557-63.
- Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, Bellomo R. Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury*. 2011;42(9):843-54.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langargen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197-206.
- Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, Lavonas EJ, Link MS, Neumar RW, Otto CW, Parr M, Shuster M, Sunde K, Peberdy MA, Tang W, Hoek TL, Böttiger BW, Drajer S, Lim SH, Nolan JP; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2010;81 Suppl 1:e93-e174.
- International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Targeted temperature management following cardiac arrest. An update. *ILCOR update*. 2013.

13. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, Zobel C, Haupt WF, Dohmen C, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):358-66.
14. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;67(2):203-10.
15. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, Claassen DO, Manno EM, White RD, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol*. 2010;68(6):907-14.
16. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation*. 2014;85(12):1779-89.
17. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, Englund E, Siemund R, Rosén I, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology*. 2011;77(7):623-30.
18. Bouwens A, Binnekade JM, Kuiper MA, Bosch FH, Zandstra DF, Toornvliet AC, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol*. 2012;71(2):206-12.
19. Bisschops LL, van Alfen N, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW. Predictive value of neurologic prognostic indicators in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol*. 2011;70(1):176; reply 176-7.
20. Bouwens A, van Poppelen D, Koelman JH, Kuiper MA, Zandstra DF, Weinstein HC, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol*. 2012;12:63.
21. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology*. 2008;71(19):1535-7.
22. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosén I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1838-44.
23. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2867-75.
24. Seder DB, Fraser GL, Robbins T, Libby L, Riker RR. The bispectral index and suppression ratio are very early predictors of neurological outcome during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):281-8.
25. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Wijdicks EF, White RD, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology*. 2013;80(4):339-44.
26. Bouwens A, Binnekade JM, Zandstra DF, Koelman JH, van Schaik IN, Hijdra A, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology*. 2009;73(18):1457-61.
27. 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(8):1736-40.
28. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology*. 2010;74(12):965-9.
29. Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, Salmi TK, Hynninen MS, Särkela MO, et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med*. 2009;37(8):2427-35.
30. Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, Schefold JC, Dietz E, Martens F, et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care*. 2010;14(2):R69.
31. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke*. 2003;34(12):2881-6.
32. Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, Blennow K, Rosengren L, Rubertsson S. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation*. 2011;82(1):26-31.
33. Kim J, Choi BS, Kim K, Jung C, Lee JH, Jo YH, et al. Prognostic performance of diffusion-weighted MRI combined with NSE in comatose cardiac arrest survivors treated with mild hypothermia. *Neurocrit Care*. 2012;17(3):412-20.
34. Choi SP, Youn CS, Park KN, Wee JH, Park JH, Oh SH, et al. Therapeutic hypothermia in adult cardiac arrest because of drowning. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(1):116-23.
35. Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, Hsia AW, Ewing I, Bammer R, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol*. 2009;65(4):394-402.
36. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63. Erratum in: *JAMA* 1994;271(17):1321.
37. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
38. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991;84(2):960-75.
39. Donnino MW, Saliccioli JD, Dejam A, Giberson T, Giberson B, Cristia C, et al. APACHE II scoring to predict outcome in post-cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(5):651-6.
40. Saliccioli JD, Cristia C, Chase M, Giberson T, Graver A, Gautam S, et al. Performance of SAPS II and SAPS III scores in post-cardiac arrest. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(12):1341-7.
41. Bisbal M, Jouve E, Papazian L, de Bourmont S, Perrin G, Eon B, et al. Effectiveness of SAPS III to predict hospital mortality for post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2014;85(7):939-44.
42. Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, et al. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2840-5.
43. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol*. 2010;67(3):301-7.
44. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010;38(1):101-8.
45. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation*. 2011;123(8):877-86.
46. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1993;21(9):1348-58.
47. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(1):45-52.
48. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, Kelly AM, Silvester W; Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2010;122(7):737-42.

49. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R, Cueni-Villoz N, Feihl F, Rossetti AO, et al. Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2012;83(3):338-42.
50. Italian Cooling Experience (ICE) Study G. Early- versus late-initiation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: preliminary observations from the experience of 17 Italian intensive care units. *Resuscitation*. 2012;83(7):823-8.
51. Haugk M, Testori C, Sterz F, Uranitsch M, Holzer M, Behringer W, Herkner H; Time to Target Temperature Study Group. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15(2):R101.
52. Yannopoulos D, Zviman M, Castro V, Kolandaivelu A, Ranjan R, Wilson RF, et al. Intra-cardiopulmonary resuscitation hypothermia with and without volume loading in an ischemic model of cardiac arrest. *Circulation*. 2009;120(14):1426-35.
53. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008;118(23):2452-83.
54. Nair SU, Lundbye JB. The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome. *Resuscitation*. 2013;84(5):626-9.
55. Perman SM, Ellenberg JH, Grossestreuer AV, Gaijeski DF, Leary M, Abella BS, et al. Shorter time to target temperature is associated with poor neurologic outcome in post-arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation*. 2015;88:114-9.
56. Zhang Z, Xu X, Chen K. Lactate clearance as a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review study protocol. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004752.
57. Karagiannis C, Georgiou M, Kouskouni E, Iacovidou N, Xanthos T. Association of lactate levels with outcome after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83(8):e175-6.
58. Lee TR, Kang MJ, Cha WC, Shin TG, Sim MS, Jo IJ, et al. Better lactate clearance associated with good neurologic outcome in survivors who treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care*. 2013;17(5):R260.
59. Donnino MW, Andersen LW, Giberson T, Gaijeski DF, Abella BS, Peberdy MA, Rittenberger JC, Callaway CW, Ornato J, Clore J, Grossestreuer A, Saliccioli J, Cocchi MN; National Post-Arrest Research Consortium. Initial lactate and lactate change in post-cardiac arrest: a multicenter validation study. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1804-11.
60. Hirsch KG, Mlynash M, Jansen S, Persoon S, Eynhorn I, Krasnokutsky MV, et al. Prognostic value of a qualitative brain MRI scoring system after cardiac arrest. *J Neuroimaging*. 2015;25(3):430-7.
61. Hahn DK, Geocadin RG, Greer DM. Quality of evidence in studies evaluating neuroimaging for neurologic prognostication in adult patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85(2):165-72.
62. Golan E, Barrett K, Alali AS, Duggal A, Jichici D, Pinto R, et al. Predicting neurologic outcome after targeted temperature management for cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1919-30.
63. Soholm H, Kjaer TW, Kjaergaard J, Cronberg T, Bro-Jeppesen J, Lippert FK, et al. Prognostic value of electroencephalography (EEG) after out-of-hospital cardiac arrest in successfully resuscitated patients used in daily clinical practice. *Resuscitation*. 2014; 85(11):1580-5.
64. Kawai M, Thapalia U, Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(5):483-8.
65. Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, Rog P. Effects of high-dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology*. 1981;55(3):203-11.
66. Crippen D. Role of bedside electroencephalography in the adult intensive care unit during therapeutic neuromuscular blockade. *Crit Care*. 1997;1(1):15-24.
67. Taccone F, Cronberg T, Friberg H, Greer D, Horn J, Oddo M, et al. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care*. 2014;18(1):202.
68. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ; PROPAC Study Group. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology*. 2006;66(1):62-8. Erratum in: *Neurology*. 2006;66(7):1133.
69. 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.
70. Pfeifer R, Franz M, Figulla HR. Hypothermia after cardiac arrest does not affect serum levels of neuron-specific enolase and protein S-100b. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(9):1093-100.
71. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*. 2009;80(7):784-9.