

Valor da Enolase Específica do Neurônio como Indicador de Prognóstico Pós-Parada Cardiorrespiratória*

Serum Neuron-Specific Enolase as a Prognostic Marker after a Cardiac Arrest

Tatiana H. Rech¹, Sílvia Regina Rios Vieira², Janete Salles Brauner³.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A parada cardíaca é um estado de grave hipoperfusão cerebral. Os pacientes que sobrevivem a uma reanimação cardiorrespiratória estão sob grande risco de vir a morrer ou desenvolver lesão cerebral incapacitante, inclusive estado vegetativo persistente. Uma definição precoce do prognóstico desses pacientes tem implicações éticas e econômicas. O objetivo desse estudo foi revisar o valor prognóstico da Enolase Específica do Neurônio (NSE) em prever precocemente os desfechos de pacientes após uma parada cardíaca.

CONTEÚDO: A lesão cerebral permanente é a complicação mais temida de uma reanimação cardíaca prolongada. Muitos estudos têm tentado isolar fatores prognósticos que possam estar associados com desfechos clínicos em pacientes sobreviventes de parada cardíaca. Indicadores bioquímicos de morte neuronal parecem promissores nesse cenário. Nesse contexto, a NSE vem sendo estudada em pacientes reanimados de paradas cardíacas e níveis elevados dessa enzima

sugerem lesão encefálica mais extensa e estão associados a desfechos clínicos desfavoráveis.

CONCLUSÕES: Os desfechos depois de uma parada cardíaca são determinados principalmente pelo grau de lesão cerebral isquêmica e medidas precoces de NSE sérica podem ser um método adjunto de grande valor na avaliação prognóstica desses pacientes.

Unitermos: enolase específica do neurônio, parada cardíaca, prognóstico.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cardiac arrest is a state of severe cerebral perfusion deficit. Patients recovering from a cardiopulmonary resuscitation are at great risk of subsequent death or incapacitating neurologic injury, including persistent vegetative state. The early definition of prognosis for these patients has ethical and economic implications. The main purpose of this manuscript was to review the prognostic value of serum Neuron-Specific Enolase (NSE) in predicting outcomes in patients early after a cardiac arrest.

CONTENTS: Severe neurologic disability is the most feared complication after a cardiac arrest. Many studies are trying to find prognostic markers that can be associated with outcomes in patients surviving a cardiac arrest. Biochemical markers of neuronal injury seem to be promising in this scenario. Therefore, NSE levels have been studied in patients after a cardiac arrest and high enzyme levels suggest more extensive brain damage and are associated with unfavorable clinical outcomes.

CONCLUSIONS: Outcome after a cardiac arrest is mostly determined by the degree of hypoxic brain damage and early determinations of serum NSE level can be a valuable ancillary method for assessing outcome in these patients.

Key Words: cardiac arrest, neuron-specific enolase, outcome.

1. Serviço de Medicina Intensiva Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Pós-Graduanda.
2. Serviço de Medicina Intensiva Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Professora Titular.
3. Serviço de Medicina Intensiva Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Médica Contratada.

*Recebido do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

Apresentado em 11 de outubro de 2006
Aceito para publicação em 24 de novembro de 2006

Endereço para correspondência:
Dra. Tatiana H. Rech
Rua General Couto de Magalhães 1876/401
90540-130, Porto Alegre, RS
Fones: (51) 9959-5492 – 3337-6369
E-mail: tatianarech@terra.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2006

INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória (PCR) é uma emergência médica definida como a cessação abrupta e inesperada da ventilação e circulação sanguínea espontâneas, prontamente reconhecida pela ausência de pulsos palpáveis, ausência de movimentos respiratórios efetivos e falta de resposta a estímulos^{1,2}.

Em países industrializados, a incidência de paradas cardíacas vem aumentando progressivamente, possivelmente associada ao envelhecimento da população. Estima-se que nos Estados Unidos mais de 330 mil pessoas morram anualmente vítimas de paradas cardíacas fora dos hospitais e departamentos de emergência³. No Brasil, há poucas estatísticas oficiais, mas sabe-se que é evento comum, ocorrendo em torno de 160.000 mortes súbitas/ano, uma média de 800 casos por dia⁴. A alta morbimortalidade e o alto custo⁵ relacionados à reanimação cardiorrespiratória impõem que sejam identificados fatores prognósticos capazes de orientar a alocação de recursos nessa área. A recuperação neurológica plena para uma vida independente é o objetivo final da reanimação cardiorrespiratória cerebral. Contudo, sabe-se que aproximadamente 80% dos pacientes que apresentam retorno da circulação espontânea permanecem inconscientes por variáveis períodos de tempo e 20% deles evoluem para estado vegetativo persistente^{6,7}.

A identificação de preditores acurados de recuperação neurológica após PCR tem sido alvo de constantes estudos. Nesse contexto, a enolase específica do neurônio (NSE, do termo inglês *neuron-specific enolase*) tem se mostrado uma proposta bastante promissora.

LESÃO CEREBRAL HIPÓXICA-ISQUÊMICA

A lesão neurológica permanente é a complicação mais temida da reanimação cardíaca prolongada. As altas necessidades energéticas do cérebro humano, se comparadas as suas baixas reservas, tornam-no especialmente vulnerável a situações de isquemia. O cérebro de um adulto corresponde a 2% da massa corporal total e recebe 20% do débito cardíaco⁸. Sob condições normais, o metabolismo aeróbico é a maior fonte de energia do cérebro⁹. A parada da circulação cerebral cessa o metabolismo aeróbico em 20 segundos, levando o indivíduo à perda da consciência. Em 5 minutos de completa anóxia cerebral, reduz-se a oferta de oxigênio ao cérebro abaixo de níveis críticos, o que bloqueia

o fosforilação oxidativa, diminuindo drasticamente os níveis celulares de ATP; os níveis de glicose também são consumidos e alterações secundárias à isquemia começam a se desenvolver. A atividade neuronal cessa e, se a oferta de oxigênio não for rapidamente restaurada, a célula morre⁸. A anóxia produz despolarização das membranas celulares, com influxo de cálcio e acidose láctica. O colapso do gradiente iônico resulta na liberação inapropriada de neurotransmissores. Aminoácidos excitatórios como glutamato podem mediar a morte celular¹⁰. O estresse oxidativo induzido pelos radicais livres é um indicador da resposta inflamatória, que acaba produzindo lesão neurológica adicional^{11,12}. Obviamente, a parada cardíaca é um estado de grave hipoperfusão tecidual e a extensão da lesão neurológica está intrinsecamente relacionada a duração da hipóxia¹³. O estresse oxidativo cerebral secundário à anóxia é tempo-dependente. A re-oxigenação do cérebro pós-reanimação cardíaca promove reações químicas induzidas por radicais livres que levam à peroxidação das membranas celulares e à necrose primária neuronal, além de desencadear a apoptose das células. Em nível celular e tecidual, a isquemia associa-se a alterações do metabolismo energético cerebral, caracterizadas pelo aumento da glicólise anaeróbica e pela diminuição efetiva do metabolismo aeróbico através do ciclo de Krebs. Os indicadores neuroquímicos do metabolismo energético cerebral anaeróbico são os níveis extracelulares aumentados de lactato e diminuídos de glicose. O lactato é o grande indicador do metabolismo anaeróbico. Estudos que utilizaram microdiálise cerebral em pacientes com trauma cranioencefálico documentaram que, eventos isquêmicos produzidos por elevações da pressão intracraniana e diagnosticados pela dessaturação de oxigênio no sangue do bulbo jugular, cursaram com marcadas elevações dos níveis de lactato cerebral. Além disso, o grau de elevação do lactato estava significativamente relacionado à gravidade da lesão isquêmica¹⁴.

O extravasamento de enzimas intracelulares para o fluido extracelular é uma maneira de detectar isquemia celular e lesão tecidual. Parece haver relação entre o grau de lesão isquêmica e a quantidade de enzimas liberadas no líquido e no sangue¹⁵. Em decorrência disso, têm sido pesquisados indicadores bioquímicos que se associem à extensão da lesão causada pela isquemia. Esses indicadores têm-se mostrado bons preditores de prognóstico no coma pós-isquêmico. Além deles, uma grande variedade de parâmetros clínicos¹⁶⁻¹⁸, neurológicos^{19,20} e eletrofisiológicos²¹ tem sido utilizada

com esse propósito, mas cada um deles tem suas limitações.

No momento, o uso de potencial evocado somatossensorial é o método mais aceito para prognosticar desfecho desfavorável pós-PCR. A ausência de resposta cortical bilateral tem 100% de especificidade para identificar a não recuperação da consciência. A obliteração completa da resposta cortical bilateral associa-se à existência de extensa necrose cortical. Nakabayashy e col.²² mostraram numa coorte prospectiva que o potencial evocado pode ser utilizado tão precocemente, quanto na primeira hora pós-parada cardíaca, para prognosticar o desfecho neurológico sem perder em acurácia. Esse é um método não disponível na maioria dos centros e que necessita de algum grau de estabilidade do paciente para ser executado, além de exigir pessoal treinado para a sua execução²³.

A vantagem dos indicadores bioquímicos é justamente o fato de serem práticos, de baixo custo e de não sofrerem influências de sedação, hipotensão ou acidose grave. A proteína S-100B e a NSE são conhecidos indicadores de lesão cerebral isquêmica, já estudados no trauma de crânio^{12,24}, no acidente vascular encefálico²⁵ e atualmente, com grande interesse, na encefalopatia anóxica pós-PCR^{26,27}.

A ENOLASE ESPECÍFICA DO NEURÔNIO

A NSE é a forma neuronal da enzima glicolítica enolase, que é intracitoplasmática e encontrada quase exclusivamente nos neurônios e nas células de origem neuroendócrina, existindo em quantidades desprezíveis no sangue periférico. É uma forma dimérica composta por duas subunidades γ , que faz a conversão do 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato²⁸. As concentrações encefálicas de NSE variam de 0,4% a 2,2% e podem representar até 4% do total de proteínas solúveis em alguns neurônios. Em cérebros adultos, altas concentrações de NSE são encontradas na substância cinzenta, ao passo que são baixas as concentrações na substância branca. A NSE também está presente em hemáceas e mesmo mínima hemólise pode aumentar a NSE sérica. Tem alta estabilidade em fluidos biológicos e pode difundir-se facilmente do meio extracelular para o líquido, podendo, então, ser mensurada nesse líquido e no sangue. Atinge o sangue uma vez que, na lesão hipóxica/isquêmica, existe quebra da integridade da barreira hematoencefálica. A NSE tem meia-vida de aproximadamente 24h²⁹.

Um estudo importante que marcou o início da investi-

gação da NSE como indicador de prognóstico da extensão da isquemia cerebral em pacientes em coma pós-PCR foi o de Fogel e col. no final da década de 1990³⁰. Nesse estudo, foram feitas dosagens diárias de NSE durante sete dias pós-reanimação em 43 pacientes coronarianos. Quando foram comparados os pacientes que haviam recuperado a consciência com os que permaneciam comatosos, identificaram-se valores significativamente mais elevados de NSE no grupo dos comatosos. O pico enzimático ocorreu em 48h. Retrospectivamente, definiu-se que valores acima de 33 ng/mL prediziam coma persistente com especificidade de 100% e sensibilidade de 80%.

Martens e col. estudaram o uso da S-100B e da NSE como preditor da recuperação da consciência em pacientes após anóxia cerebral global secundária à PCR³¹. As dosagens foram feitas no sangue e no líquido e todas foram significativamente mais elevadas naqueles pacientes que não recuperaram a consciência. O racional para dosar as duas proteínas é o fato de que elas têm origens em diferentes células nervosas: a S-100B é principalmente um indicador de lesão glial e a NSE, de lesão neuronal. Interessante foi a correlação encontrada entre os níveis de S-100B e NSE do sangue e do líquido, o que torna o sangue um material ainda mais eficiente para análise, em razão de eliminar os riscos inerentes a uma punção lombar em pacientes instáveis e com possível edema cerebral. Rosén e col. demonstraram também a existência de boa correlação entre os níveis séricos de NSE e S-100B, favorecendo o uso da NSE, que tem custos operacionais inferiores quando comparados aos da S-100B²⁶.

Outro estudo prospectivo com enfoque semelhante foi o de Schoerhuber e col., que fizeram dosagens seriadas de NSE em pacientes reanimados pós-PCR às 6h, 12h, 24h, 48h e 72h e as compararam com o desfecho neurológico em seis meses, medido pela *Cerebral Performance Category*³². Às 6h, não houve diferença entre os grupos. No grupo com desfecho ruim, os níveis de NSE foram significativamente mais elevados e foram aumentando progressivamente, atingindo valores máximos em 72h. Com um ponto de corte estabelecido em 16,4 ng/mL em 72h, chegou-se a uma sensibilidade de 70% e a uma especificidade de 100%.

Zandbergen e col. publicaram em 2001 uma metanálise envolvendo 14 estudos de prognóstico no coma pós-PCR, na qual avaliaram o papel de indicadores bioquímicos dosados no líquido e no plasma em prever prognóstico neurológico desfavorável, definido como morte ou estado vegetativo³³. Identificaram ape-

nas a dosagem de CK-BB > 204 ng/mL no líquido como preditor confiável. A NSE não foi satisfatória como instrumento prognóstico nesta análise, parecendo refletir apenas a resposta inflamatória que acompanha a isquemia. Porém, esses resultados basearam-se em estudos retrospectivos nos quais os médicos assistentes estavam cientes dos resultados.

Recentemente, um estudo mostrou que os níveis de NSE aumentam durante as primeiras 48h na maioria dos pacientes, mas diminuem a valores muito baixos logo a seguir nos sobreviventes, o que não acontece nos não sobreviventes, que vão apresentar pico nas 96h. Isso parece ser o resultado de uma lesão encefálica mais extensa e persistente nos não sobreviventes. A duração da anóxia foi significativamente mais prolongada no grupo dos não sobreviventes, o que novamente sugere a existência de uma correlação entre a extensão da lesão encefálica com os níveis de NSE³⁴.

Nos resultados de Meynaar e col., os níveis de NSE foram mais elevados em pacientes que não recuperaram a consciência. Além disso, os níveis de NSE aumentaram naqueles que permaneceram comatosos, atingindo valores máximos em 48h, enquanto continuaram baixos naqueles que recuperaram a consciência³⁵. Esses autores sugerem que a combinação da persistência do coma com NSE acima do ponto de corte nas 48-72h pós-PCR possa substituir o uso do potencial evocado somatossensorial como indicador prognóstico na encefalopatia anóxica.

Em um estudo recente, avaliou-se numa coorte prospectiva o valor prognóstico da NSE em estimar a extensão da lesão neurológica em 43 pacientes sobreviventes de paradas cardíacas intra-hospitalares. O principal resultado desse estudo foi a evidência bioquímica de que a lesão cerebral isquêmica produzida durante uma parada cardíaca está intrinsecamente relacionada ao prognóstico desses pacientes. Os níveis de NSE em pacientes reanimados pós-PCR associaram-se aos desfechos em seis meses, avaliados pela *Glasgow Outcome Scale* e foram significativamente mais elevados em pacientes com desfechos desfavoráveis (morte e estado vegetativo persistente). Ao se estabelecer um ponto de corte em 60 ng/mL, foi obtida uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 35%, com valor preditivo positivo e negativo de 100% e 29%, respectivamente. Em seis meses, desfechos favoráveis foram atingidos por nove pacientes (19,6%), 30 pacientes (69,8%) morreram e quatro (9,3%) evoluíram para estado vegetativo persistente³⁶.

Recentemente, Zandbergen e col. demonstraram numa

coorte de 407 pacientes normotérmicos, vítimas de paradas cardíacas fora do hospital, que é possível prever desfechos desfavoráveis com precisão, tão cedo quanto 24 horas, utilizando-se de potenciais evocados e dosagens de NSE. Usando um ponto de corte pré-definido para NSE de 33 ng/mL, dosaram NSE em 231 pacientes e obtiveram uma especificidade de 100% para desfechos desfavoráveis, medidos pela GOS em um mês após o evento. Apesar dos resultados do potencial evocado e das dosagens NSE sobrepreem-se apenas parcialmente, os autores concluíram que ambos os testes são superiores na avaliação clínica desses pacientes³⁷.

A hipotermia terapêutica tem demonstrado melhorar os desfechos neurológicos em pacientes sobreviventes de paradas cardíacas em fibrilação ventricular^{38,39}. No estudo de Tiainen e col., 70 pacientes reanimados após fibrilação ventricular foram aleatorizados para um protocolo de tratamento de hipotermia (33 ± 1 °C) ou normotermia por 24h e avaliados em relação à sobrevivência em seis meses⁴⁰. No grupo dos hipotérmicos, os níveis de NSE foram significativamente mais baixos do que nos normotérmicos. Além disso, uma diminuição nos níveis foi observada entre 24 e 48h nesses pacientes, o que se associou a um melhor prognóstico. A explicação do porquê de a hipotermia proteger contra a lesão cerebral isquêmica vai além da redução do metabolismo cerebral simplesmente. A hipotermia parece interromper vários mecanismos envolvidos na gênese da lesão cerebral anóxica, prevenindo a lesão induzida por radicais livres e evitando alterações nas membranas e organelas celulares, que são produzidas pela liberação de neurotransmissores excitatórios^{41,42}.

No cenário da avaliação prognóstica pós-PCR, a NSE tem a vantagem de ter baixo custo, ser facilmente realizada à beira do leito, ao contrário do potencial evocado somatossensorial, e de não sofrer influências da sedação, o que ocorre com o exame neurológico. Tem a desvantagem de não poder ser dosada na presença de hemólise e de neoplasias que aumentam os níveis de NSE. Seu comportamento em pacientes submetidos à hipotermia terapêutica, atualmente indicada em pacientes sobreviventes de paradas cardíacas em fibrilação ventricular, ainda não está bem esclarecido.

Um ensaio clínico multicêntrico, com ponto de corte definido prospectivamente e que incluía pacientes tratados com hipotermia terapêutica, deve ser realizado antes que dosagens de NSE sejam rotineiramente utilizadas nas decisões de manutenção de cuidados de pacientes comatosos pós-PCR.

CONCLUSÕES

Tendo em vista o exposto, a parada cardiorrespiratória é uma emergência médica muito freqüente e tem altas taxas de morbidade e mortalidade, a despeito dos constantes refinamentos nas técnicas de reanimação e treinamento de pessoal. O sucesso da reanimação cardiorrespiratória é determinado, enfim, pelo desfecho neurológico individual de cada paciente. Prognosticar desfecho neurológico tem enormes implicações éticas e sócio-econômicas. Por isso, isolar fatores que possam estar relacionados com mortalidade e com lesão cerebral irreversível é pertinente, porque permite identificação mais acurada de pacientes, com probabilidades de se beneficiarem de manobras de reanimação e de cuidados intensivos pós-reanimação.

Considerando-se que uma reanimação cardiopulmonar prolongada pode produzir lesão cerebral irreversível, a identificação de um indicador prognóstico bioquímico, de baixo custo, de fácil aplicação e com alta acurácia em selecionar pacientes com prognóstico neurológico desfavorável é de grande utilidade no que se refere ao auxílio na tomada de decisões a respeito da alocação dos recursos em terapia intensiva. Nesse contexto, até o momento, existem evidências favoráveis ao papel da NSE como um parâmetro adjunto na avaliação de desfecho de pacientes depois de uma parada cardíaca, podendo fazer parte dos exames prognósticos desses pacientes. A abordagem desses pacientes deve integrar múltiplos métodos de prognóstico, incluindo exames neurológicos, estudos eletrofisiológicos e, preferencialmente, dosagens de NSE. Essa estratégia pode oferecer um prognóstico de maior certeza a esses pacientes, seus médicos e suas famílias.

ABREVIATURAS

PCR: parada cardiorrespiratória

NSE: enolase específica do neurônio

ATP: adenosina trifosfato

CTI: centro de terapia intensiva

GOS: *Glasgow Outcome Scale*

REFERÊNCIAS

- Niemann JT - Cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*, 1992;327:1075-1080.
- El-Menyar AA - The resuscitation outcome: revisit the story of the stony heart. *Chest*, 2005;128:2835-2846.
- 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2005;112:(Suppl24):IV1-203.
- Boehringer - Dados do SAMU mostram que 60% das pessoas que foram atendidas no ano de 2004 eram provenientes de doenças cardiovasculares. 2005; Acesso em: http://www.boehringer-ingelheim.com.br/conteudo_imprensa_texto.asp?conteudo=8&texto=277.
- Lee KH, Angus DC, Abramson NS - Cardiopulmonary resuscitation: what cost to cheat death? *Crit Care Med*, 1996;24:2046-2052.
- Edgren E, Hedstrand U, Nordin M et al - Prediction of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*, 1987;15:820-825.
- Zingler VC, Pohlmann-Eden B - Diagnostic pitfalls in patients with hypoxic brain damage: three case reports. *Resuscitation*, 2005;65:107-110.
- Erecinska M, Silver IA - Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol*, 2001;128:263-276.
- Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR et al - Brain oxygenation and energy metabolism: part I-biological function and pathophysiology. *Neurosurgery*, 2002;51:289-302.
- Budd SL - Mechanisms of neuronal damage in brain hypoxia/ischemia: focus on the role of mitochondrial calcium accumulation. *Pharmacol Ther*, 1998;80:203-229.
- Madl C, Holzer M - Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*, 2004;10:213-217.
- Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M et al - S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2001;18:491-498.
- Mullner M, Sterz F, Domanovits H et al - The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med*, 1997;23:1138-1143.
- Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP et al - Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med*, 1999;27:1965-1973.
- Roine RO, Somer H, Kaste M et al - Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol*, 1989;46:753-756.
- Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF et al - Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med*, 1983;309:569-576.
- van Walraven C, Forster AJ, Stiell IG - Derivation of a clinical decision rule for the discontinuation of in-hospital cardiac arrest resuscitations. *Arch Intern Med*, 1999;159:129-134.
- van Walraven C, Forster AJ, Parish DC et al - Validation of a clinical decision aid to discontinue in-hospital cardiac arrest resuscitations. *JAMA*, 2001;285:1602-1606.
- Peterson MW, Geist LJ, Schwartz DA et al - Outcome after cardiopulmonary resuscitation in a medical intensive care unit. *Chest*, 1991;100:168-174.
- Ballew KA, Philbrick JT, Caven DE et al - Predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. A moving target. *Arch Intern Med*, 1994;154:2426-2432.
- Madl C, Kramer L, Domanovits H et al - Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med*, 2000;28:721-726.
- Nakabayashi M, Kurokawa A, Yamamoto Y - Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest. *Intensive Care Med*, 2001;27:1210-1214.
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP et al - Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet*, 1998;352:1808-1812.
- Ingebrigtsen T, Romner B - Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci*, 2003;21:171-176.
- Anand N, Stead LG - Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*, 2005;20:213-219.
- Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J et al - Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2001;49:183-191.
- Böttiger BW, Mobes S, Glatzer R et al - Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*, 2001;103:2694-2698.
- Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C et al - Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*, 2000;69:750-754.
- Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV et al - Use of neuron-specific eno-

VALOR DA ENOLASE ESPECÍFICA DO NEURÔNIO COMO INDICADOR
DE PROGNÓSTICO PÓS-PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA

- lase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res*, 2004;37:19-26.
30. Fogel W, Krieger D, Veith M et al - Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*, 1997;25:1133-1138.
 31. Martens P, Raabe A, Johnsson P - Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*, 1998;29:2363-2366.
 32. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F et al - Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*, 1999;30:1598-1603.
 33. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A - Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med*, 2001;27:1661-1667.
 34. Pfeifer R, Borner A, Krack A et al - Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation*, 2005;65:49-55.
 35. Meynaar IA, Oudemans-van Straaten HM, van der Wetering J et al - Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 2003;29:189-195.
 36. Rech TH, Vieira SR, Nagel F et al - Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after in-hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care*, 2006;10,5:R133.
 37. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH et al - Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology*, 2006;66:62-68.
 38. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al - Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 2002;346:557-563.
 39. Safar P, Behringer W, Bottiger BW et al - Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med*, 2002;30:(Suppl4):S140-S144.
 40. Tiainen M, Roine RO, Pettila V et al - Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke*, 2003;34:2881-2886.
 41. Safar PJ, Kochanek PM - Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002;346:612-613.
 42. Curfman GD - Hypothermia to protect the brain. *N Engl J Med*, 2002;346:546.