



Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina

Taline Alisson Artemis Lazzarin Silva

**Associação perfil metabólico dos pacientes vítimas de
parada cardiorrespiratória com o retorno a circulação
espontânea e óbito intra-hospitalar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para exame geral de
qualificação para obtenção do título de Doutor em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Assoc. Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu

2025

Taline Alisson Artemis Lazzarin Silva

**Associação do perfil metabólico dos pacientes vítimas de
parada cardiorrespiratória com o retorno a circulação espontânea e
óbito intra-hospitalar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para exame geral de
qualificação para obtenção do título de Doutor em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci.

Botucatu

2025

S586a

Silva, Taline Alisson Artemis Lazzarin

Associação perfil metabólico dos pacientes vítimas de parada cardiorrespiratória com o retorno a circulação espontânea e óbito intra-hospitalar / Taline Alisson Artemis Lazzarin Silva. -- Botucatu, 2025

58 f.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Marcos Ferreira Minicucci

1. Clínica médica. 2. Parada cardíaca. 3. Biomarcadores. I. Título.

Impacto da tese

Este estudo identificou alterações em exames de sangue até 48h antes de paradas cardíacas em hospitais. Alguns marcadores foram ligados a piores desfechos. Os achados podem ajudar na previsão de riscos e no cuidado personalizado de pacientes graves.

Thesis impact

This study identified changes in blood tests up to 48 hours before in-hospital cardiac arrests. Some markers were associated with worse outcomes. The findings may aid in risk prediction and personalized care for critically ill patients.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE TALINE ALISSON ARTEMIS LAZZARIN SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 03 dias do mês de julho do ano de 2025, às 14h, no(a) Sala de Reuniões 01 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de TALINE ALISSON ARTEMIS LAZZARIN SILVA, intitulada **Associação do perfil metabólico dos pacientes vítimas de parada cardiorrespiratória com o retorno a circulação espontânea e óbito intra-hospitalar**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. WILSON NADRUZ JUNIOR (Participação Virtual) do(a) FCM/Campinas - Unicamp, Prof. Dr. AGNALDO PISCOPO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Emergência / FM/São Leopoldo Mandic - Araras, Prof. Dr. FILIPE WELSON LEAL PEREIRA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI



Epígrafe

“Somos obra em andamento, nunca um produto acabado. Cada experiência vivida, cada encontro, cada decisão, cada erro ou acerto nos transforma. Viver é um processo contínuo de construção, de desconstrução e reconstrução. Por isso, não se trata de buscar uma versão final de nós mesmos, mas de estar em movimento, de seguir aprendendo, amadurecendo e revendo o que pensamos que sabíamos. A vida exige humildade para mudar de ideia e coragem para começar de novo.”

— *Mario Sergio Cortella, em “Não nascemos prontos!”*

Dedicatória

Aos meus pais, ISABEL e JOSÉ CARLOS, por me apoiarem incondicionalmente em toda a minha vida. Vocês me ensinaram os valores do coração. Dedico a vocês a minha essência. Amo vocês infinitamente e incondicionalmente.

À minha avó ELZIA, por todo o zelo, afeto e cuidado ao longo da minha caminhada. Seu amor de vó sempre foi fundamental na minha vida.

Ao meu avô MIGUEL: o amor que sinto por você transcende esta vida. Sinto, de alguma forma, que você sabe tudo o que me tornei. Em meu coração, você vive.

À minha madrinha SIMONE, professora, poetisa, dona de si e de um coração doce, que sempre acreditou que eu me tornaria quem sou hoje. E à LUNA, minha irmã de vida, que habita as memórias de uma infância pura e feliz.

Agradecimentos especiais

Ao meu orientador MARCOS, você é uma inspiração. Sua sabedoria se completa com sua humanidade e generosidade intelectual. Minha admiração pela forma como trilha sua profissão é um guia que, sem dúvida, me trouxe até aqui. Com carinho e profunda admiração, te agradeço.

Ao meu amigo FILIPE, presente em cada passo desta jornada. Você é ombro amigo, ouvido atento, sorriso fácil, exemplo intelectual — e ainda banca da minha tese. Sua amizade verdadeira e seu olhar cuidadoso fizeram toda a diferença.

Agradecimentos

Aos meus amigos JÚLIA e JOÃO, vocês são a família que meu coração escolheu. Obrigada por me escolherem e me acolherem. Amo vocês.

Aos meus amigos RODRIGO e JÚLIA, vocês foram presentes que a residência me proporcionou. Obrigada pelas conversas e momentos compartilhados e por fazerem parte da minha vida.

À minha amiga RAQUEL: de Botucatu a Graz, nossos laços só se fortaleceram. Você é luz e torna leve nossa parceria. Fico feliz por compartilharmos essa jornada.

Às minhas amigas ANA BEATRIZ e LAÍS, que ressignificaram a amizade feminina de forma serena, num momento em que eu nem sabia que precisava — mas a vida sabia, e vocês também.

Às minhas amigas de graduação EMANUELLE, FERNANDA e NAYARA. Sei que a distância se impõe no dia a dia, mas o carinho e a força dos momentos que compartilhamos durante a nossa formação tornam vocês parte fundamental desta jornada. Muito obrigada.

Aos amigos que fizeram parte de diferentes momentos da minha trajetória — ainda que hoje nossos caminhos sigam rumos distintos, levo comigo as marcas do afeto que construímos – CRIS, ERICK e THAIS.

Ao professor LEONARDO, pela participação ativa no meu processo de formação e pela importante contribuição durante a prova de qualificação desta tese. É uma honra aprender com você.

À professora PAULA, por tornar possível meu estágio no exterior e zelar sempre pelos meus passos. Obrigada por todas as oportunidades e aprendizados.

À minha turma de residência em Clínica Médica — pessoas que admiro e que sempre me apoiaram nessa trajetória. Em especial, meu carinho a ADLER, ANDREIA, JULIANA GARCIA, JULIANA ROCHA, LETÍCIA, LUCIANA, MARIA BEATRIZ, MILA, NETO e SILVIA.

Àqueles que Botucatu me trouxe na forma de momentos compartilhados, companhia e afeto — em especial meus amigos ALEX SANDER, BRUNO, JOÃO e VICTOR.

Aos residentes de Clínica Médica Geral, que ano após ano me permitem participar de sua formação e me inspiram a ser uma versão melhor de mim mesma.

À disciplina de Clínica Médica Geral, em especial aos professores SÉRGIO e MARINA, que, na qualidade de líderes, representam esta equipe cujo trabalho conjunto tornou possível a realização desta tese.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Clínica Médica — BRUNO, ELISÂNGELA, LAURA e RENATO — que sempre me auxiliaram com presteza e gentileza.

Aos funcionários do laboratório, da unidade de pesquisa e da secretaria de pós-graduação, pelo apoio prestativo e disponibilidade sempre que precisei.

Sumário

Resumo	1
Abstract	4
Introdução	7
Objetivos	12
Artigo científico I	14
Artigo científico II	33
Research letter	43
Conclusão	46
Referências	48
Apêndice	54

Resumo

A parada cardiorrespiratória (PCR) é uma emergência médica de alta morbimortalidade. A compreensão dos mecanismos de deterioração clínica, por meio do estudo de biomarcadores, pode contribuir para avanços no manejo dessa condição crítica. As ciências “ômicas”, como a metabolômica, oferecem importantes insights sobre os mecanismos fisiopatológicos e potenciais biomarcadores associados à PCR. Além disso, a catepsina D (CatD), uma enzima amplamente distribuída no organismo, surge como um possível marcador promissor.

OBJETIVO: Esta tese tem como objetivo principal analisar biomarcadores em vítimas de parada cardiorrespiratória intra-hospitalar (PCRIH). O trabalho foi estruturado em dois estudos distintos, apresentados na forma de artigos científicos. O primeiro estudo visa avaliar o perfil metabolômico de pacientes com PCRIH, comparando os metabólitos séricos entre aqueles com e sem retorno à circulação espontânea (RCE), bem como entre sobreviventes e não sobreviventes durante a internação. O segundo estudo tem como objetivo investigar a associação entre os níveis séricos de CatD e os desfechos de RCE e óbito intra-hospitalar. **MÉTODO:** O primeiro estudo trata-se de estudo caso-controle de caráter exploratório, voltado à análise do perfil metabolômico conforme os desfechos clínicos mencionados. O segundo estudo é uma coorte prospectiva observacional realizada entre agosto de 2021 e abril de 2023, envolvendo pacientes com PCRIH, com avaliação dos níveis séricos de CatD em relação aos desfechos de RCE e óbito. **RESULTADOS:** No primeiro estudo, foram incluídos 25 pacientes com RCE e 25 controles sem RCE, além de 10 pacientes no grupo de não óbito e 10 no grupo óbito. Seis metabólitos inicialmente diferiram entre os grupos; no entanto, após o refinamento estatístico em múltiplas etapas, apenas dois permaneceram consistentemente associados a desfechos clinicamente relevantes. Concentrações circulantes mais baixas de triptofano foram associadas à mortalidade, enquanto níveis mais elevados de 2-metilbutiril-L-carnitina foram associados à falha em alcançar o retorno da circulação espontânea e ao aumento da mortalidade. A análise de enriquecimento de vias metabólicas sugeriu disfunções no metabolismo energético mitocondrial, particularmente no ciclo do ácido tricarboxílico, bem como alterações em vias relacionadas a aminoácidos, incluindo o metabolismo

do triptofano, da histidina e do alanina-aspartato-glutamato. No segundo estudo, foram analisados 199 pacientes, e os níveis de CatD mostraram associação significativa com a mortalidade, tanto no modelo ajustado por variáveis clinicamente relevantes (OR: 1,020; 95%IC: 1,003–1,038; $p = 0,023$) quanto por variáveis estatisticamente significativas (OR: 1,023; 95%IC: 1,003–1,044; $p = 0,025$). A curva ROC para predição de mortalidade apresentou boa acurácia (AUC: 0,822; 95%IC: 0,7142–0,9302; $p < 0,001$), sugerindo que níveis elevados de CatD estão associados a maior risco de óbito.

CONCLUSÃO: A análise de biomarcadores em pacientes com PCRIH revelou alterações em metabólitos e vias potencialmente envolvidas na deterioração clínica que levam a desfechos desfavoráveis (não retorno à circulação e óbito) diante da PCRIH. Além disso, níveis séricos elevados de CatD mostraram-se significativamente associados à mortalidade intra-hospitalar, reforçando seu potencial como biomarcador prognóstico nessa população.

Palavras-chave: parada cardiorrespiratória, biomarcadores, metabolômica, catepsina D.

Abstract

Cardiorespiratory arrest (CRA) is a medical emergency with high morbidity and mortality. Understanding the mechanisms of clinical deterioration through the study of biomarkers may contribute to advances in the management of this critical condition. “Omics” sciences, such as metabolomics, provide important insights into pathophysiological mechanisms and potential biomarkers associated with CRA. In addition, cathepsin D (CatD), an enzyme widely distributed throughout the body, emerges as a promising potential marker. **OBJECTIVE:** The main objective of this thesis is to analyze biomarkers in victims of in-hospital cardiorespiratory arrest (IHCA). The work was structured into two distinct studies, presented in the form of scientific articles. The first study aims to evaluate the metabolomic profile of patients with IHCA, comparing serum metabolites between those with and without return of spontaneous circulation (ROSC), as well as between survivors and non-survivors during hospitalization. The second study aims to investigate the association between serum CatD levels and the outcomes of ROSC and in-hospital death. **METHOD:** The first study is an exploratory case-control investigation focused on analyzing the metabolomic profile according to the clinical outcomes mentioned. The second study is a prospective observational cohort conducted between August 2021 and April 2023, involving patients with IHCA, with evaluation of serum CatD levels in relation to ROSC and death outcomes. **RESULTS:** In the first study, 25 patients with ROSC and 25 controls without ROSC were included, as well as 10 patients in the non-death group and 10 in the death group. Six metabolites initially differed between groups; however, after multi-step statistical refinement, only two remained consistently associated with clinically relevant outcomes. Lower circulating concentrations of tryptophan were associated with mortality, whereas higher levels of 2-methylbutyryl-L-carnitine were associated with failure to achieve return of spontaneous circulation and increased mortality. Pathway enrichment analysis suggested dysfunctions in mitochondrial energy metabolism, particularly in the tricarboxylic acid cycle, as well as alterations in pathways related to amino acids, including tryptophan, histidine, and alanine-aspartate-glutamate metabolism. In the second study, 199 patients were analyzed, and CatD levels showed a significant

association with mortality, both in the model adjusted for clinically relevant variables (OR: 1.020; 95%CI: 1.003–1.038; $p = 0.023$) and for statistically significant variables (OR: 1.023; 95%CI: 1.003–1.044; $p = 0.025$). The ROC curve for mortality prediction showed good accuracy (AUC: 0.822; 95%CI: 0.7142–0.9302; $p < 0.001$), suggesting that higher CatD levels are associated with increased risk of death. **CONCLUSION:** The analysis of biomarkers in patients with IHCA revealed alterations in metabolites and pathways potentially involved in the clinical deterioration leading to unfavorable outcomes (failure to achieve ROSC and death) in the context of IHCA. In addition, elevated serum levels of CatD were significantly associated with in-hospital mortality, reinforcing its potential as a prognostic biomarker in this population.

Keywords: cardiac arrest, biomarkers, metabolomics, cathepsin D.

Introdução

A parada cardiorrespiratória (PCR) é definida como a interrupção súbita da atividade mecânica cardíaca, confirmada pela ausência de sinais circulatórios (1). Quanto ao local de ocorrência, a PCR pode ser classificada como intra-hospitalar (PCRIH) ou extra-hospitalar (PCREH). A PCRIH ocorre em aproximadamente 1 a 6 a cada 1.000 admissões hospitalares (2). Embora os pacientes com PCRIH sejam geralmente atendidos de forma imediata, essa condição frequentemente acomete indivíduos em estado clínico crítico, com múltiplas comorbidades descompensadas. Como resultado, o prognóstico permanece desfavorável, com taxas de sobrevivência estimadas em torno de 10%, enquanto na PCREH a sobrevida pode atingir até 25% (3).

Historicamente, a PCRIH tem sido considerada uma condição de prognóstico tão reservado que, em determinadas situações clínicas, a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) pode ser considerada fútil. No entanto, em pacientes elegíveis à reanimação, a RCP realizada de maneira rápida, eficaz e com alta qualidade pode dobrar ou até triplicar as taxas de sobrevida. Ainda assim, a decisão sobre quais pacientes devem ser submetidos à reanimação continua sendo um desafio na prática clínica (4).

Diante desse cenário, torna-se essencial o monitoramento contínuo e a identificação precoce de pacientes com risco iminente de evolução para PCRIH. Além disso, a determinação de fatores prognósticos pode contribuir não apenas para a compreensão das vias fisiopatológicas envolvidas na deterioração clínica, mas também para a definição de limites terapêuticos individualizados. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores prognósticos que auxiliem na estratificação de risco e na tomada de decisão clínica em pacientes com PCRIH representa uma prioridade.

O Programa Internacional de Segurança Química, liderado pela Organização Mundial da Saúde, define biomarcador como “qualquer substância, estrutura ou processo que possa ser medido no corpo ou em seus produtos, e que influencie ou prediga a ocorrência de desfechos ou doenças” (5). No contexto da PCR, biomarcadores têm potencial para facilitar a identificação precoce de

pacientes em risco, além de possibilitar intervenções preventivas que contribuam para a melhora dos desfechos clínicos.

Diversos biomarcadores têm sido estudados em pacientes pós-PCR, especialmente no que se refere à mortalidade e às sequelas neurológicas. Por exemplo, por meio de análises proteômicas, Cronberg et al. identificaram a enolase específica de neurônio e a proteína S-100B como biomarcadores associados ao prognóstico neurológico após a PCR, uma vez que ambas são liberadas em resposta à lesão de neurônios e células gliais, respectivamente (6). Mais recentemente, os microRNAs também vêm sendo explorados como potenciais marcadores prognósticos. Estudos preliminares sugerem que o microRNA-124-3p, por exemplo, está associado de forma independente à mortalidade e ao mau desfecho neurológico em sobreviventes de PCR (7).

Um campo promissor para o estudo de biomarcadores é o das ciências “ômicas”, que englobam abordagens como genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica (8). A metabolômica, em particular, permite a análise simultânea de centenas de metabólitos presentes em tecidos ou fluidos corporais, os quais representam produtos intermediários ou finais das vias metabólicas. Essa abordagem oferece uma visão abrangente dos processos bioquímicos envolvidos em estados patológicos, fornecendo acesso a regiões do espaço biomolecular que não são atingidas por outras técnicas (9). Do ponto de vista clínico, a metabolômica possibilita insights valiosos sobre mecanismos fisiopatológicos e biomarcadores com potencial utilidade prognóstica e terapêutica.

Apesar de seu potencial, os estudos metabolômicos no contexto da PCR ainda são escassos. Em modelos experimentais, Shibayama et al. (10) demonstraram que o acúmulo de lactato decorrente da glicólise foi um dos principais determinantes da assistolia durante 20 minutos de isquemia global e fibrilação ventricular em corações caninos. Posteriormente, Varvarousis et al. (2017) descreveram alterações importantes nos perfis metabólicos plasmáticos em modelos suínos de PCR por asfixia e fibrilação ventricular, com destaque para alterações nas vias do ciclo do ácido tricarboxílico e da ureia. Nos modelos por asfixia, observou-se maior perturbação metabólica nas

fases iniciais da PCR, enquanto nos modelos por fibrilação ventricular, as alterações foram mais acentuadas durante a ressuscitação (11).

A aplicação clínica da metabolômica em vítimas humanas de PCR teve início mais recentemente. Em 2018, Tsai et al. analisaram amostras de 144 pacientes pós-PCREH que apresentaram retorno sustentado da circulação espontânea por pelo menos duas horas. Os autores identificaram associações entre biomarcadores e desfechos clínicos, destacando-se a associação entre níveis elevados de aminoácidos de cadeia ramificada e maior mortalidade, enquanto níveis mais altos de alanina associaram-se à sobrevida hospitalar (12).

Em 2022, Lee et al. investigaram o perfil metabólico cerebral de 50 pacientes submetidos ao controle direcionado de temperatura (CDT), associando marcadores cerebrais como N-acetilaspato e lactato/creatina com achados clínicos e de imagem compatíveis com encefalopatia hipóxico-isquêmica (13). No mesmo ano, Beske et al. publicaram um estudo com 163 vítimas de PCREH, demonstrando que metabólitos do ciclo do ácido tricarboxílico melhor discriminavam sobreviventes de não sobreviventes (14). Mais recentemente, em 2024, Nummela et al. descreveram alterações metabólicas em pacientes incluídos em um ensaio clínico randomizado que comparou CDT com ou sem o uso de xenônio inalado. Níveis elevados de lactato e alanina, associados à redução de aminoácidos de cadeia ramificada e ésteres de colesterol, foram correlacionados com maior mortalidade, possivelmente refletindo dano neuronal por disfunção no metabolismo do glutamato (15).

Coletivamente, esses estudos reforçam o potencial da metabolômica para elucidar vias bioquímicas ainda não exploradas no contexto da PCR. Contudo, observa-se uma lacuna relevante: nenhum desses trabalhos envolveu pacientes com PCRIH, e todos se basearam em amostras coletadas após a ocorrência da PCR. Embora a reperfusão seja essencial para a sobrevida, as alterações metabólicas identificadas nesse momento podem refletir tanto os danos isquêmicos

prévios quanto os efeitos da reperfusão, limitando a compreensão das vias envolvidas na fase de deterioração que precede a PCR (12,16).

Outro marcador de interesse crescente é a catepsina D (CatD). Trata-se de uma enzima lisossomal amplamente expressa em diversos tecidos, com múltiplas funções fisiológicas, incluindo clivagem de proteínas, regulação do ciclo celular, remodelação tecidual, apoptose, metabolismo energético e modulação de respostas inflamatórias e imunes (17). A CatD tem sido estudada em diferentes órgãos e sistemas. No sistema nervoso central, está implicada em doenças neurodegenerativas (18); no coração, associa-se a maior mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (19); no fígado, correlaciona-se com a gravidade da doença hepática gordurosa (20); no tecido muscular, pode estar envolvida na apoptose de mioblastos e no diagnóstico de sarcopenia (21); e, em neoplasias, sua superexpressão tem sido relacionada à agressividade tumoral (22).

Apesar dessas evidências, o papel da CatD ainda não foi explorado no contexto da PCR, uma condição sistêmica e multifatorial que representa o estágio terminal de diversas doenças graves. Sabe-se que as catepsinas são mediadoras-chave da cascata inflamatória e da apoptose, mecanismos centrais na síndrome de isquemia-reperfusão, típica do processo pós-PCR (23,24).

Diante do exposto, hipotetizamos que a caracterização de biomarcadores a partir de amostras coletadas no período que antecede a PCR pode auxiliar a revelar vias ativadas neste período pré-parada, antecipando a deterioração. Além disso, níveis séricos de biomarcadores podem estar associados a desfechos como o retorno à circulação espontânea (RCE) e mortalidade intra-hospitalar. Essa abordagem não apenas contribuiria para o aprimoramento da estratificação de risco e da tomada de decisão quanto à realização de RCP, mas também abriria caminhos para a identificação de alvos terapêuticos voltados à prevenção da PCR e à melhora de seus desfechos.

Referências

1. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation*. 2004;63(3):233–49.
2. Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):237–45.
3. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA*. 2019;321(12):1200.
4. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8).
5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
6. 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.
7. Devaux Y, Dankiewicz J, Salgado-Somoza A, Stammet P, Collignon O, Gilje P, et al. Association of Circulating MicroRNA-124-3p Levels With Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Substudy of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):305–13.
8. Canuto G, Costa JL, Cruz P, Souza A, Faccio A, Klassen A, et al. METABOLÔMICA: DEFINIÇÕES, ESTADO-DA-ARTE E APLICAÇÕES REPRESENTATIVAS. *Quim Nova*. 2017.
9. Fiehn O. Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol*. 2002;48(1–2):155–71.
10. Shibayama J, Taylor TG, Venable PW, Rhodes NL, Gil RB, Warren M, et al. Metabolic determinants of electrical failure in ex-vivo canine model of cardiac arrest: evidence for the protective role of inorganic pyrophosphate. *PLoS One*. 2013;8(3):e57821.
11. Varvarousis D, Xanthos T, Ferino G, Noto A, Iacovidou N, Mura M, et al. Metabolomics profiling reveals different patterns in an animal model of asphyxial and dysrhythmic cardiac arrest. *Sci Rep*. 2017;7(1):16575.
12. Tsai CL, Tsai MS, Kuo CH, Chou TH, Chen WJ, Huang CH. Metabolomic profiling for outcome prediction in emergency department patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;123:e1–2.
13. Lee JW, Sreepada LP, Bevers MB, Li K, Scirica BM, Santana Da Silva D, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy After Cardiac Arrest. 2022;98(12).
14. Paulin Beske R, Henriksen HH, Obling L, Kjærgaard J, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, et al. Targeted plasma metabolomics in resuscitated comatose out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2022;179:163–71.
15. Nummela AJ, Scheinin H, Perola M, Joensuu A, Laitio R, Arola O, et al. A metabolic profile of xenon and metabolite associations with 6-month mortality after out-of-hospital cardiac arrest: A post-

hoc study of the randomised Xe-Hypotheca trial. Kang JH, organizador. PLoS ONE. 2024;19(6):e0304966.

16. Huang CH, Tsai MS, Chien KL, Chang WT, Wang TD, Chen SC, et al. Predicting the outcomes for out-of-hospital cardiac arrest patients using multiple biomarkers and suspension microarray assays. *Sci Rep*. 2016;6(1):27187
17. Benes P, Vetvicka V, Fusek M. Cathepsin D—Many functions of one aspartic protease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008;68(1):12–28.
18. Vidoni C, Follo C, Savino M, Melone MAB, Isidoro C. The Role of Cathepsin D in the Pathogenesis of Human Neurodegenerative Disorders. *Medicinal Research Reviews*. 2016;36(5):845–70.
19. Hoes MF, Tromp J, Ouwerkerk W, Bomer N, Oberdorf-Maass SU, Samani NJ, et al. The role of cathepsin D in the pathophysiology of heart failure and its potentially beneficial properties: a translational approach. *European J of Heart Fail*. 2020;22(11):2102–11.
20. Walenbergh SMA, Houben T, Rensen SS, Bieghs V, Hendriks T, Van Gorp PJ, et al. Plasma cathepsin D correlates with histological classifications of fatty liver disease in adults and responds to intervention. *Sci Rep*. 2016;6(1):38278.
21. L'hôte C, Cordier B, Labasse A, Boileau C, Costes B, Henrotin Y. Identification of new biomarkers for sarcopenia and characterization of cathepsin D biomarker. *JCSM Rapid Communications*. 2021;4(2):122–32.
22. Terzani F, Belhattab S, Le Guern A, Guitot K, Monasson O, Zanato C, et al. Synthesis and biological evaluation of selective Pepstatin based trifluoromethylated inhibitors of Cathepsin D. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024;267:116178.
23. Huertas J, Lee HT. Multi-faceted roles of cathepsins in ischemia reperfusion injury (Review). *Mol Med Rep*. 2022;26(6):368.
24. Lazzarin T, Tonon CR, Martins D, Fávero EL, Baumgratz TD, Pereira FWL, et al. Post-Cardiac Arrest: Mechanisms, Management, and Future Perspectives. *JCM*. 2022;12(1):259.
25. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med*. 2021;47(4):369–421.
26. Choi J, Shoaib M, Yin T, Nayyar G, Shinozaki K, Stevens JF, et al. Tissue-Specific Metabolic Profiles After Prolonged Cardiac Arrest Reveal Brain Metabolome Dysfunction Predominantly After Resuscitation. *JAHA*. 2019;8(17):e012809.
27. Liu X, Woo KL, Chen L, Pakkiri LS, Lim RL, Ong MEH, et al. Serial proteomic and metabolomic profiling for early neuroprognostication after out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Crit Care*. 2025;29(1):267.
28. Lazzarin T, Azevedo PS, Zornoff LAM, De Paiva SAR, Pereira FWL, Ballarin RS, et al. Elevated serum pre-arrest cathepsin D concentrations are associated with higher mortality in in-hospital cardiac arrest. *Crit Care*. 2025;29(1):134.
29. Neugebauer S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou A, Marioli A, Baziaka F, Tsangaris I, et al. Metabolite Profiles in Sepsis: Developing Prognostic Tools Based on the Type of Infection*. *Critical Care Medicine*. 2016;44(9):1649–62.

30. Pandey S. Advances in metabolomics in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Clin Exp Emerg Med.* 2024;12(1):4–15.
31. Pautova AK, Samokhin AS, Beloborodova NV, Revelsky AI. Multivariate Prognostic Model for Predicting the Outcome of Critically Ill Patients Using the Aromatic Metabolites Detected by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Molecules.* 2022;27(15):4784.
32. Morris SM. Arginine Metabolism Revisited. *The Journal of Nutrition.* 2016;146(12):2579S-2586S.
33. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;26(11):2831–8.
34. Liu H, Zhang H, Zhang X, Chen Q, Xia L. Role of succinic acid in the regulation of sepsis. *International Immunopharmacology.* 2022;110:109065.
35. Penna C, Bassino E, Alloatti G. Platelet activating factor: the good and the bad in the ischemic/reperfused heart. *Exp Biol Med (Maywood).* 2011;236(4):390–401.
36. Ristagno G, Latini R, Vaahersalo J, Masson S, Kurola J, Varpula T, et al. Early Activation of the Kynurenine Pathway Predicts Early Death and Long-term Outcome in Patients Resuscitated From Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAHA.* 2014;3(4):e001094.
37. Xue C, Li G, Zheng Q, Gu X, Shi Q, Su Y, et al. Tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Metabolism.* 2023;35(8):1304–26.
38. Liu G, Tao J, Lu J, Jia G, Zhao H, Chen X, et al. Dietary Tryptophan Supplementation Improves Antioxidant Status and Alleviates Inflammation, Endoplasmic Reticulum Stress, Apoptosis, and Pyroptosis in the Intestine of Piglets after Lipopolysaccharide Challenge. *Antioxidants.* 2022;11(5):872.
39. Ritz J, Wunderle C, Stumpf F, Laager R, Tribolet P, Neyer P, et al. Association of tryptophan pathway metabolites with mortality and effectiveness of nutritional support among patients at nutritional risk: secondary analysis of a randomized clinical trial. *Front Nutr.* 2024;11:1335242.
40. Kalim S, Clish CB, Wenger J, Elmariah S, Yeh RW, Deferio JJ, et al. A Plasma Long-Chain Acylcarnitine Predicts Cardiovascular Mortality in Incident Dialysis Patients. *JAHA.* 2013;2(6):e000542.
41. Liepinsh E, Makrecka-Kuka M, Volska K, Kuka J, Makarova E, Antone U, et al. Long-chain acylcarnitines determine ischaemia/reperfusion-induced damage in heart mitochondria. *Biochem J.* 2016;473(9):1191–202.
42. Nuytens L, Vandewalle J, Libert C. Sepsis-induced changes in pyruvate metabolism: insights and potential therapeutic approaches. *EMBO Mol Med.* 2024;16(11):2678–98.
43. Paulin Beske R, Meyer MAS, Emil Roelsgaard Obling L, Eifer Møller J, Kjaergaard J, Johansson PI, et al. Interleukin 6 blockage alters the plasma metabolome in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2024;205:110425. 5
44. Wanders RJA, Groothoff JW, Deesker LJ, Salido E, Garrelfs SF. Human glyoxylate metabolism revisited: New insights pointing to multi-organ involvement with implications for siRNA -based therapies in primary hyperoxaluria. *J of Inher Metab Disea.* 2025;48(1):e12817.

45. Lv J, Pan C, Cai Y, Han X, Wang C, Ma J, et al. Plasma metabolomics reveals the shared and distinct metabolic disturbances associated with cardiovascular events in coronary artery disease. *Nat Commun*. 2024;15(1):5729.
46. Preau S, Vodovar D, Jung B, Lancel S, Zafrani L, Flatres A, et al. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):104.
47. Loretz N, Becker C, Hochstrasser S, Metzger K, Beck K, Mueller J, et al. Activation of the kynurenine pathway predicts mortality and neurological outcome in cardiac arrest patients: A validation study. *Journal of Critical Care*. 2022;67:57–65.
48. Holeček M. Histidine in Health and Disease: Metabolism, Physiological Importance, and Use as a Supplement. *Nutrients*. 2020;12(3):848.
49. Drake KJ, Sidorov VY, Mcguinness OP, Wasserman DH, Wikswo JP. Amino acids as metabolic substrates during cardiac ischemia. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237(12):1369–78.
50. Thomas SN, French D, Jannetto PJ, Rappold BA, Clarke WA. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for clinical diagnostics. *Nat Rev Methods Primers*. 2022;2(1):96.
51. Zelniker TA, Kaya Z, Gamerding E, Spaich S, Stiepak J, Giannitsis E, et al. Relationship between markers of inflammation and hemodynamic stress and death in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Sci Rep*. 2021;11(1):9954.
52. Moraes JDN, Francisco AF, Dill LM, Diniz RS, Oliveira CSD, Silva TMRD, et al. New multienzymatic complex formed between human cathepsin D and snake venom phospholipase A2. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2022;28:e20220002.
53. Zhuang Q, Zhang Y, Zhu Y, He L, Kang C, Ke P, et al. Maintenance of cathepsin D-dependent autophagy-lysosomal function protects against cardiac ischemia/reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2023;667:1–9.
54. Liu J, Yang L, Tian H, Ma Q. Cathepsin D is involved in the oxygen and glucose deprivation/reperfusion-induced apoptosis of astrocytes. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;38(4):1257–63.
55. Maheshwari S, Patel BM. Unravelling the role of cathepsins in cardiovascular diseases. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):579.
56. Mijanovic O, Petushkova AI, Brankovic A, Turk B, Solovieva AB, Nikitkina AI, et al. Cathepsin D—Managing the Delicate Balance. *Pharmaceutics*. 2021;13(6):837.
57. Desroys Du Roure P, Lajoie L, Mallavialle A, Alcaraz LB, Mansouri H, Fenou L, et al. A novel Fc-engineered cathepsin D-targeting antibody enhances ADCC, triggers tumor-infiltrating NK cell recruitment, and improves treatment with paclitaxel and enzalutamide in triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2024;12(1):e007135.
58. Mohammadpour AH, Salehinejad Z, Elyasi S, Mouhebati M, Mirhafez SR, Samadi S, et al. Evaluation of serum cathepsin D concentrations in coronary artery disease. *Indian Heart Journal*. 2018;70(4):471–5.
59. Emoto R, Nishikimi M, Shoaib M, Hayashida K, Nishida K, Kikutani K, et al. Prediction of Prehospital Change of the Cardiac Rhythm From Nonshockable to Shockable in Out-of-Hospital Patients With Cardiac Arrest: A Post Hoc Analysis of a Nationwide, Multicenter, Prospective Registry. *JAHA*. 2022;11(12):e025048.

60. Fernando SM, McIsaac DI, Rochweg B, Cook DJ, Bagshaw SM, Muscedere J, et al. Frailty and associated outcomes and resource utilization following in-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2020;146:138–44.
61. Zhao CF, Herrington DM. The function of cathepsins B, D, and X in atherosclerosis. Am J Cardiovasc Dis. 2016;6(4):163–70.
62. Cocchiaro P, Fox C, Tregidgo NW, Howarth R, Wood KM, Situmorang GR, et al. Lysosomal protease cathepsin D; a new driver of apoptosis during acute kidney injury. Sci Rep. 2016;6(1):27112.
63. Aghdassi AA, John DS, Sendler M, Weiss FU, Reinheckel T, Mayerle J, et al. Cathepsin D regulates cathepsin B activation and disease severity predominantly in inflammatory cells during experimental pancreatitis. Journal of Biological Chemistry. 2018;293(3):1018–29.
64. Syue YJ, Huang JB, Cheng FJ, Kung CT, Li CJ. The Prognosis of Cardiac Origin and Noncardiac Origin in-Hospital Cardiac Arrest Occurring during Night Shifts. BioMed Research International. 2016;2016:1–7.