

Morte encefálica no paciente adulto: uma revisão integrativa da literatura

Brain death in the adult patient: an integrative literature review

Muerte encefálica en el paciente adulto: una revisión integradora de la literatura

Recebido: 02/12/2022 | Revisado: 13/12/2022 | Aceitado: 14/12/2022 | Publicado: 18/12/2022

Francisco Edes da Silva Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0426-1852>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: edfesp@yahoo.com.br

Liliana Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8270-8103>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: lili-udi@hotmail.com

João-Batista Destro-Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5306-8058>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: jbdestro@ufu.br

Resumo

Morte encefálica pode ser definida como o estado irreversível das funções cerebrais, considerando os hemisférios cerebrais como também o tronco encefálico. São exigidos dois exames que possam confirmar a ausência ou a cessação de atividades do tronco cerebral para diagnóstico de ME no Brasil. Foi utilizada a busca por meio de levantamento e análise crítica dos documentos publicados através das plataformas de busca da PubMed, Scielo e Lilacs. Foram utilizados os seguintes descritores: “Morte encefálica”, “diagnóstico”, “adulto” e “eletroencefalograma”, “brain death AND electroencephalogram”, “brain death AND noise AND electroencephalogram”, “electroencephalograms AND brain death” e “brain death AND electroencephalogram AND intensivcareunits”. A abertura do protocolo de ME deve englobar todos os pacientes que se apresentem como não perceptivos, em ausência de reatividade supra espinhal e em apneia persistente de causa conhecida, irreversível e capaz de causar tal fim, seguindo protocolo de observação em ambiente hospitalar. Para início da abertura de protocolo, é necessário que haja uma lesão encefálica de causa conhecida, irreversível e capaz de causar a ME, além de ausência de fatores tratáveis que possam confundir o diagnóstico, tratamento e observação em ambiente hospitalar pelo período mínimo descrito, temperatura corporal superior a 35° C, saturação arterial de oxigênio acima de 94% e pressão arterial sistólica maior ou igual a 100 mmHg. São utilizadas medidas para a avaliação do nível de consciência, como a escala de Glasgow, além de testes para a avaliação de atividade do tronco cerebral e o teste da apneia, que é obrigatório para tal diagnóstico. Dentre os testes gráficos, se fazem de extrema relevância o eletroencefalograma (EEG), a angiografia cerebral, a doppler fluxometria transcraniana de artérias cerebrais e a cintilografia, sendo o EEG considerado um método factível realizado à beira leito, de baixo custo e baixo risco ao paciente quando comparado à cintilografia e arteriografia. Para fins de diagnóstico no protocolo, o médico capacitado, com experiência, se responsabilizará pelo laudo final.

Palavras-chave: Morte encefálica; Eletroencefalograma; Diagnóstico.

Abstract

Brain death can be defined as the irreversible state of brain functions, considering the cerebral hemispheres as well as the brainstem. Two tests are required that can confirm the absence or cessation of brain stem activities for diagnosis of ED in Brazil. The search was used through survey and critical analysis of the documents published through the search platforms PubMed, Scielo and Lilacs. The following descriptors were used: "Brain death", "diagnosis", "adult" and "electroencephalogram", "Brain death AND electroencephalogram", "Brain death AND Noise AND electroencephalogram", "electroencephalograms AND Brain death" and "Brain death AND electroencephalogram AND intensivcareunits". The opening of the ED protocol should encompass all patients who present themselves as non-perceive, in absence of supra-spinal reactivity and in persistent apnea of known cause, irreversible and capable of causing such end, following a protocol of observation in a hospital environment. To start the protocol opening, it is necessary that there is a brain injury of known cause, irreversible and capable of causing ED, and absence of treatable factors that may confuse the diagnosis, treatment and observation in a hospital environment for the minimum period described, body temperature greater than 35° C, arterial oxygen saturation above 94% and systolic blood pressure greater than or equal to 100 mmHg. Measures are used to assess the level of consciousness, such as the Glasgow scale, as well as tests for the assessment of brain stem activity and the apnea test, which is mandatory for such diagnosis. Among the graphic tests, the electroencephalogram (EEG), cerebral angiography, Doppler Fluxometria transcraniana of cerebral arteries and scintigraphy are extremely relevant, being the EEG considered a feasible method performed at the bedside, low cost and low risk to the patient when compared to scintigraphy and arteriography. For diagnostic purposes in the protocol, the trained physician, with experience, will be responsible for the final report.

Keywords: Brain death; Electroencephalogram; Diagnosis.

Resumen

La muerte cerebral puede ser definida como el estado irreversible de las funciones cerebrales, considerando los hemisferios cerebrales como también el tronco encefálico. Se requieren dos exámenes que puedan confirmar la ausencia o el cese de actividades del tronco cerebral para diagnóstico de ME en Brasil. Fue utilizada la búsqueda por medio de levantamiento y análisis crítico de los documentos publicados a través de las plataformas de búsqueda de PubMed, Scielo y Lilacs. Se han utilizado los siguientes descriptores: "Muerte encefálica", "diagnóstico", "adulto" y "electroencefalograma", "Brain death AND electroencephalogram", "Brain death AND Noise AND electroencephalogram", "electroencephalograms AND Brain death" y "Brain death AND electroencephalogram AND intensivcareunits". La apertura del protocolo de PEI debe abarcar a todos los pacientes que se presenten como no perceptivos, en ausencia de reactividad supraespinal y en apnea persistente de causa conocida, irreversible y capaz de causar tal fin, siguiendo protocolo de observación en ambiente hospitalario. Para iniciar la apertura del protocolo, es necesario que haya una lesión cerebral de causa conocida, irreversible y capaz de causar la ME, además de ausencia de factores tratables que puedan confundir el diagnóstico, tratamiento y observación en ambiente hospitalario por el período mínimo descrito, temperatura corporal superior a 35° C, saturación arterial de oxígeno por encima del 94% y presión arterial sistólica mayor o igual a 100 mmHg. Se utilizan medidas para la evaluación del nivel de conciencia, como la escala de Glasgow, además de pruebas para la evaluación de la actividad del tronco cerebral y la prueba de la apnea, que es obligatorio para dicho diagnóstico. Entre los tests gráficos, se hacen de extrema relevancia el electroencefalograma (EEG), la angiografía cerebral, la Doppler Fluxometría transcraneal de arterias cerebrales y la cintilografía, siendo el EEG considerado un método factible realizado al borde lecho, bajo costo y bajo riesgo para el paciente en comparación con la gammagrafía y arteriografía. Para fines de diagnóstico en el protocolo, el médico capacitado, con experiencia, se responsabilizará por el laudo final.

Palabras clave: Muerte encefálica; Electroencefalograma; Diagnóstico.

1. Introdução

A morte encefálica (ME) pode ser definida como o estado irreversível das funções cerebrais, considerando os hemisférios cerebrais como também o tronco encefálico. Com essas lesões, o conjunto acaba resultando em um edema cerebral e evoluindo para a ME (Souza et al., 2019). Só a partir do final de 1940 que se teve início os programas de transplante de órgãos em Paris, Londres, Edimburgo e Boston, sendo iniciado quase ao mesmo tempo. No início, não se tinha muito conhecimento sobre imunologia e histocompatibilidade, a fim de garantir sucesso no transplante. No Brasil teve-se o início de transplante de órgãos e tecidos em 1964 no Rio de Janeiro, logo sendo iniciado na cidade de São Paulo (SP).

Com o passar dos anos, o transplante se tornou sólido no país, sendo criado em 1966 o Sistema Nacional de Transplante (SNT), com o intuito de coordenar e regular o serviço de transplante no Brasil; assim foi criada em 4 de fevereiro de 1997, a lei n 9.434, que dispõe sobre a retirada de órgãos do corpo humano para transplante, sendo considerado doador falecido o paciente com diagnóstico confirmado de ME, conforme resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) (Dreier et al., 2018). Em todos os países, exige-se exames que possam confirmar a ausência ou a cessação de atividades do tronco cerebral. No Brasil, é obrigatório que se tenha dois exames físicos para o diagnóstico de ME, sendo o teste de apneia considerado um exame complementar realizado em todo o mundo. O Brasil difere de alguns países no que se refere aos níveis de pressão de dióxido de carbono (PaCO₂), sendo considerado de 55 mmHg, e no Estados Unidos é de 66 mmHg (Paixão et al., 2020).

No ano de 2017 as leis brasileiras sobre a declaração de ME passaram por mudanças de acordo com o (decreto 9.175 de 18 de outubro de 2017 e Resolução do Conselho Federal de Medicina 2.173/17 de 23 de novembro de 2017) (CFM, 2017). Todos os países têm o protocolo de morte encefálica, mas cada um tem suas particularidades fazendo disposições legais sobre. Todos os cidadãos têm direito a esse processo, além de ser obrigatória sua realização pelas instituições responsáveis. O principal objetivo da realização desse trabalho é identificar, dentro da produção científica trabalhos relacionados à morte encefálica no paciente adulto, buscando evidências das principais causas de morte encefálica.

Dessa forma, o objetivo primário foi a busca de estudos que submetessem o tema de morte encefálica no paciente adulto, abordando as principais causas desse diagnóstico. Já nos objetivos secundários, buscou-se analisar o nível de evidências das publicações encontradas relacionadas à morte encefálica no paciente adulto, relatar os diversos exames complementares possíveis de serem usados, sintetizar os estudos selecionados, com especial destaque aos trabalhos que envolvam análise quantitativa dos exames complementares e diferenciar o perfil clínico dos pacientes submetidos a protocolo que evoluíram para morte encefálica, daqueles que não evoluíram.

2. Metodologia

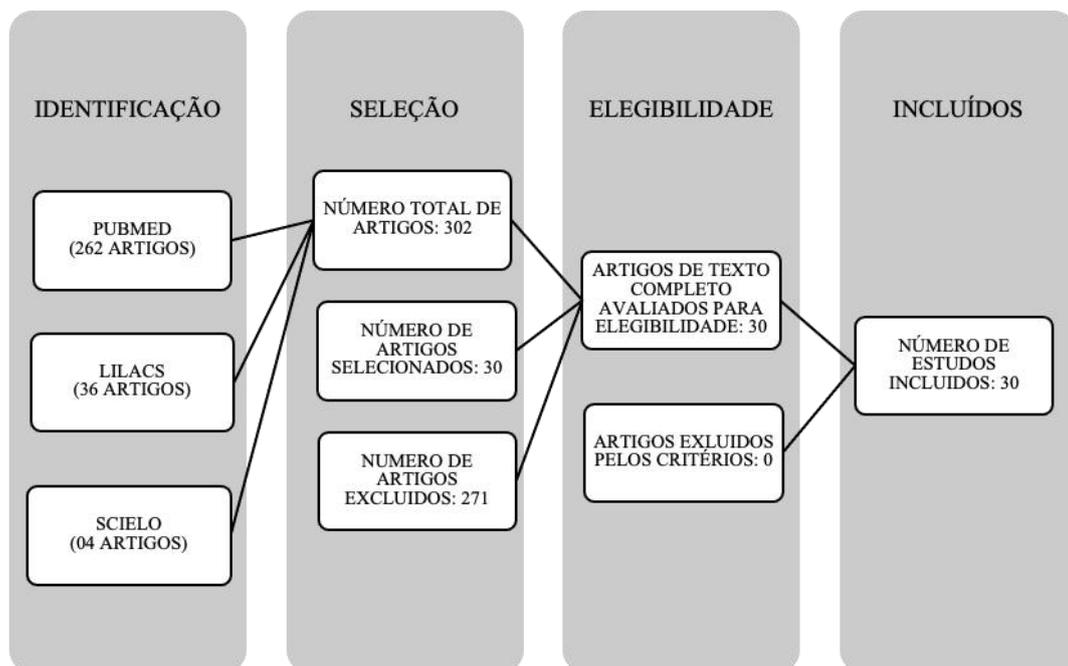
Neste trabalho, foi utilizado o preceito do estudo exploratório por meio do referencial da pesquisa bibliográfica, sendo a busca por meio de levantamento e análise crítica dos documentos publicados sobre o tema a ser pesquisado com intuito de atualizar, desenvolver o conhecimento e contribuir com a realização da pesquisa. Assim foi realizado uma revisão através das plataformas de busca da PubMed, Scielo e Lilacs. Foram utilizados os seguintes descritores: “Morte encefálica”, “diagnóstico”, “adulto” e “eletroencefalograma”, “brain death AND electroencephalogram”, “brain death AND noise AND electroencephalogram”, “electroencephalograms AND brain death” e “brain death AND electroencephalogram AND intensivcareunits”.

Para a seleção dos artigos, foram utilizados os critérios de inclusão, que são os artigos dos últimos 10 anos de publicação, completos, gratuitos e que estivessem dentro da temática do trabalho. Os critérios de exclusão são para os artigos que não estejam dentro das publicações dos últimos 10 anos, que não são completos, que não sejam gratuitos e que fujam da temática do trabalho.

As pesquisas foram feitas entre fevereiro e julho de 2021 por 4 autores, procurando documentos tanto em português quanto em inglês, que possuem DOI. Para permitir uma avaliação da qualidade da metodologia dos artigos encontrados, foi utilizada a ferramenta metodológica de Oxford, sendo muito usada no ramo da saúde, o que permitiu destacar a qualidade metodológica dos artigos buscados, e, portanto, facilitar a inclusão de trabalhos de qualidade.

A coleta de dados foi realizada através de uma leitura exploratória de todo material selecionado, sendo uma leitura para diagnóstico sobre a relevância para o trabalho; após essa etapa, houve uma leitura mais seletiva e, por fim, houve a realização das informações extraídas das fontes pesquisadas dos principais artigos que melhor se encaixava com a temática do trabalho. Com relação aos aspectos éticos, houve um comprometimento em citar os autores utilizado nos estudos, respeitando a norma brasileira regulamentadora 6029 que dispõe sobre os elementos a serem incluídos e orienta a complicação e produção de referências. Assim sendo, todos os dados coletados foram utilizados para finalidade científica.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

3.1 Históricos evolutivo das leis no Brasil relacionada à morte encefálica

O transplante de órgãos foi iniciado no final de 1940, quase ao mesmo tempo em, Londres, Edimburgo, Boston e Paris, apesar de, nessa época, ainda não haver grandes conhecimentos da imunologia e histocompatibilidade, que são peças importantes para o êxito no transplante. Somente em 1964 o transplante de órgãos e tecidos teve início no Brasil. Em 1997 surge a primeira lei que regulamenta a retirada de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para transplante, a qual foi publicada em 4 de fevereiro de 1997, lei n 9.434. Como doador, teremos o paciente falecido e/ou que foi diagnosticado com ME, conforme resolução do CFM, assim a doação dependerá da autorização do cônjuge ou parentes, maior de idade, desde que obedeça a linha sucessória, reta ou colateral, até o segundo grau.

O Decreto n 9.175, de 18 de outubro de 2017, regulamenta a Lei n 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Além disso, o artigo 13 da lei n 9.434/1997 determina ser obrigatório para todos os estabelecimentos de saúde informar as centrais de notificação, captação e distribuição de órgãos das unidades onde ocorrer diagnóstico de morte encefálica feito em pacientes por eles atendidos. A resolução CFM n 1.826/2007 dispõe sobre a legalidade e o caráter ético da suspensão dos procedimentos de suporte terapêutico quando da determinação de morte encefálica de indivíduo não doador de órgãos.

Em 2009, a portaria GM/MS n 2.600 aprovou a Regulamentação Técnico do Sistema Nacional de Transplante e através da Portaria N 2.601 instituiu a implantação Nacional de Organização de Procura de Órgãos e Tecidos (OPOs). Em 2010, a Portaria Nº 2.932 Instituiu os Bancos de Multitecidos e ainda, em 2010, o Ministério da Saúde (MS) liberou uma nota informativa n. 007/2010 orientando a não apresentação das famílias de doadores aos dos receptores, devido ao prejuízos emocionais, possíveis de serem vivenciados pelos transplantados e familiares dos doadores, bem como potenciais “cobranças” financeiras provenientes da doação. Em 2012, o MS instituiu a Portaria nº 2.172 referente a atividade de Tutoria em Doação e Transplantes, onde um hospital já reconhecido e comprovada experiência em transplante de órgãos e tecidos podem passar a colaborar na tutoria de hospitais em desenvolvimento de atividades de transplantes. Regido, atualmente, pela Lei 9434 com suas alterações, pelo Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017 e pela Resolução CFM Nº 2.173/2017 temos o que é seguido pelos protocolos institucionais dos mais variados hospitais brasileiros.

3.2 Protocolo de Diagnóstico de Morte Encefálica

Define-se morte encefálica como a perda irreversível da função cerebral, incluindo total irresponsabilidade, apneia permanente e ausência de reflexos do tronco cerebral (Yu et al., 2016). Isso na maioria dos países como, por exemplo, Estados Unidos. Já em outros países como Inglaterra e Canadá define-se ME como morte do tronco cerebral, devendo excluir possíveis causas de intoxicação por drogas, choque, distúrbios metabólicos, hipotermia. Já o exame neurológico necessita ser confirmado estado de coma, ausência de todos os reflexos dos nervos cranianos e apneia (Koenig et al., 2019).

Na Espanha, a lei deixa claro as circunstâncias em que os testes auxiliares são obrigatórios. Eletroencefalograma (EEG) e potenciais evocados, podem ser realizados, sendo recomendado a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral. Em ambientes de unidade de terapia intensiva (UTI) de hospitais sem neurocirurgia, a ME está presente em 8% das mortes e 13% das mortes em hospitais com unidades de cuidados neurocríticos (Escudeiro et al., 2015). Para auxiliar no fechamento do diagnóstico de ME na Espanha, faz-se necessário a realização de dois ensaios clínicos completos separados por um período variável, ou um único ensaio, acompanhado de um ensaio complementar com o objetivo de reduzir o tempo para diagnóstico. Já os exames complementares são o EEG, potenciais evocados, arteriografia, antirressonância, angio-TC, raios gama e doppler transcraniano (Zhu et al., 2019).

A lei espanhola não exige testes confirmatórios para o diagnóstico de ME em pacientes com lesões em região supratentorial, como por exemplo: lesões craniofaciais extensas, intolerância ao teste de apneia, hipotermia menor que 32°C, intoxicação ou tratamento com drogas sedativas (Fernández-Torres et al., 2013). Após a função cerebral ter cessado, a função somática pode ser mantida pela ventilação mecânica, por um tempo longo, sendo o tratamento adicional impróprio por se tratar de um paciente morto. Em vários países, a lei prevê que

o tratamento pode ser legitimamente retirado de um paciente com diagnóstico de ME, e a doação de órgãos para transplante poderá ser iniciada (Ding et al., 2015).

No Brasil, o CFM (2017), orienta que a abertura do protocolo de ME deve ser iniciado em todos os pacientes que apresentem como não perceptivo, ausência de reatividade supra espinhal e apneia persistente de causa conhecida, irreversível e capaz de causar morte encefálica. Devendo se atentar que na presença de lesão encefálica a causa deve ser conhecida, ter ausência de fatores tratáveis que possam vir a confundir o diagnóstico de ME. Deve-se ter um tratamento e observação em ambiente hospitalar pelo mínimo de seis horas, com exceção de quando a causa for primária do quadro de encefalopatia hipóxico-isquêmica, quando se deve observar por, no mínimo, 24 horas. Já a temperatura corporal, podendo ser ela esofágica, vesical ou retal mantendo, superior a 35°C, saturação arterial de oxigênio mantendo acima de 94% e pressão arterial sistólica maior ou igual a 100 mmHg ou pressão arterial média (PAM) maior ou igual a 65 mmHg para adultos. Para menores de 16 anos, segue parâmetros:

- 1- Até 5 meses incompletos, pressão arterial sistólica acima de 60 mmHg e PAM acima de 43 mmHg;
- 2- Até 5 meses a 2 anos incompletos, pressão arterial sistólica acima de 80 mmHg e PAM acima de 60 mmHg;
- 3- De 2 anos a 7 anos incompletos, pressão arterial sistólica acima de 85 mmHg e PAM acima de 62 mmHg;
- 4- E de 7 a 15 anos, pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg e PAM acima de 65 mmHg.

Assim, torna-se obrigatório à realização mínima de dois exames clínicos que confirmem como não perceptivo e ausência de função do tronco encefálico, seguido de teste de apneia que confirme ausência de movimentos respiratórios após estimulação máxima dos centros respiratórios e, também, de exame complementar, a fim de comprovar ausência de atividade encefálica (Aredes, Firmo, Giacomini, 2018).

Ao realizar o exame clínico, deve constar ausência de reatividade supraespinhal manifestada pela ausência dos reflexos fotomotor, córneo-palpebral, oculocefálico, vestibulo-calórico e de tosse. Serão realizados dois exames clínicos, cada um deles por um médico diferente, especificamente capacitado a realizar esses procedimentos para a determinação de morte encefálica. Serão considerados especificamente capacitados médicos com no mínimo um ano de experiência no atendimento de pacientes em coma e que tenham acompanhado ou realizado pelo menos dez determinações de ME ou curso de capacitação para determinação em ME (CFM, 2017). Dessa forma, um dos médicos especificamente capacitados deverá ser especialista em uma das seguintes especialidades: medicina intensiva, medicina intensiva pediátrica, neurologia, neurologia pediátrica, neurocirurgia ou medicina de emergência. Na indisponibilidade de qualquer um dos especialistas anteriormente citados, o procedimento deverá ser concluído por outro médico capacitado, tendo no mínimo um ano de experiência no atendimento de pacientes em coma, assim atendendo as normas do CFM (Moya Sánchez et al., 2020).

Em crianças menores de dois anos, o intervalo mínimo de tempo entre os dois exames clínicos variará conforme a faixa etária: dos sete dias completos (recém-nascido a termo) até dois meses incompletos será de 24 horas; de dois a 24 meses incompletos será de doze horas. Acima de dois anos de idade o intervalo mínimo será de uma hora. O teste de apneia deverá ser realizado uma única vez por um dos médicos responsáveis pelo exame clínico e deverá comprovar ausência de movimentos respiratórios na presença de hipercapnia (PaCO₂ superior a 55mmHg). Em situações clínicas que cursam com ausência de movimentos respiratórios de causas extracranianas ou farmacológicas é vedada a realização do teste de apneia, até a reversão da situação (CFM, 2017).

Deve-se comprovar através dos exames complementares de forma inequívoca uma das seguintes condições: ausência de perfusão sanguínea encefálica ou ausência de atividade metabólica encefálica ou ausência de atividade elétrica encefálica. Para a escolha do exame complementar, deverá levar em consideração a situação clínica e disponibilidades locais. Ao escolher a forma do exame complementar a ser realizado, deverá ser utilizada uma metodologia específica para a determinação de ME; o laudo do exame complementar deverá ser elaborado e assinado por médico especialista no método em situações de ME (CFM, 2017).

Na presença de alterações morfológicas ou orgânicas, congênitas ou adquiridas, que impossibilitam a avaliação bilateral dos reflexos fotomotor, córneo-palpebral, oculocefálico ou vestibulo-calórico, sendo possível o exame em um dos lados e constatada ausência de reflexos do lado sem alterações morfológicas, orgânicas, congênitas ou adquiridas, dar-se-á prosseguimento às demais etapas para determinação de ME; a causa dessa impossibilidade deverá ser fundamentada no prontuário. As conclusões do exame clínico e o resultado do

exame complementar deverão ser registrados pelos médicos examinadores no Termo de Declaração de Morte Encefálica e no prontuário do paciente ao final de cada etapa (Moya Sánchez et al., 2020; Morato, 2009).

O médico assistente ou substituto do paciente deverá esclarecer aos familiares do paciente sobre o processo de diagnóstico de ME e os resultados de cada etapa, registrando no prontuário do paciente essas comunicações. Ficando a cargo do médico que determina o diagnóstico de ME ou médicos assistentes ou seus substitutos deverão preencher a Declaração de Óbito definindo como data e hora da morte aquela que corresponde ao momento da conclusão do último procedimento para a determinação da ME. A direção técnica do hospital onde ocorrerá a determinação de ME deverá indicar os médicos especificamente capacitados para a realização dos exames clínicos e complementares. Nenhum desses médicos poderá participar de equipe de remoção e transplante, conforme estabelecido no art. 3 da lei n. 9.434/1997 e no código de ética médica, sendo essas indicações e suas atualizações encaminhadas para a Central Estadual de Transplantes (CET).

3.3 Exames clínicos para diagnóstico de ME: pré-requisitos.

- 1- Presença de lesão encefálica de causa conhecida, irreversível e capaz de causar a ME;
- 2- Ausência de fatores tratáveis que possam confundir o diagnóstico de ME;
- 3- Tratamento e observação em ambiente hospitalar pelo período mínimo de seis horas;
- 4- Temperatura corporal (esofágica, vesical ou retal) superior a 35 C, saturação arterial de oxigênio acima de 94% e pressão arterial sistólica maior ou igual a 100 mmHg ou pressão arterial média maior ou igual a 65 mmHg para adultos, ou conforme a descrito anteriormente para menores de 16 anos.

Torna-se necessário a realização de dois exames clínicos para a confirmação de presença de coma e a ausência de função do tronco encefálico em todos os seus níveis, tendo um intervalo mínimo de acordo com a Resolução. O teste de apneia é utilizado a fim de confirmar a ausência de movimentos respiratórios após estimulação máxima dos centros respiratórios em presença de PaCO₂ superior a 55 mmHg, já os exames complementares são utilizados para confirmar a ausência de atividade encefálica, caracterizada pela falta de perfusão sanguínea encefálica, de atividade metabólica encefálica ou de atividade elétrica encefálica (CFM, 2017).

Ademais, define-se coma como um estado de falta de resposta não estar acordado e não consegue interagir com o ambiente, mesmo após estimulação intensa de alerta. O nível de consciência encontra-se em depressão contínua. Vale lembrar que a consciência é melhor descrita tendo dois domínios, sendo eles o nível e o conteúdo. O nível de consciência está associado ao grau de excitação, ou seja, o paciente está acordado ou precisa de estímulos para despertar e responder; enquanto o conteúdo da consciência refere-se ao grau de consciência, ou seja, o paciente é coerente ou está confuso, desatento ou delirante (Rabinstein, 2018). Pode-se também categorizar o coma pelo tipo de condição que o gerou, podendo ser o resultado de muitas formas de disfunção cerebral grave, como eventos cerebrovasculares, trauma, infecção, hidrocefalia, anóxia, intoxicações, inflamação não infecciosa, convulsões, sepse, distúrbios metabólicos e alteração extrema de temperatura corporal.

3.4 Causas mais comuns do coma.

- Doenças cerebrovasculares: Infarto do hemisfério maciço ou hematoma, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia do tronco cerebral, infarto ou hematoma com efeito de massa, hemorragia subaracnoide, aneurisma de baixo grau e trombose do seio venoso dural;
- Relacionados ao trauma: Embolia gordurosa, hematoma epidural ou subdural, edema cerebral e hipertensão intracraniana, contusões cerebrais hemorrágicas com efeito de massa e lesão axonal difusa;
- Associado ao quadro de infecção: As principais causas envolvem as meningoencefalite fúngica ou microbactéria, empiema, meningite bacteriana aguda, encefalite viral aguda e abscessos cerebrais;

- De causas inflamatórias: Estão neste grupo as vasculites, encefalite autoimune, desmielinização aguda disseminada e síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Para o CFM (2017), o coma não perceptivo é um estado de inconsciência permanente com ausência de resposta motora supraespinhal a qualquer estimulação, particularmente dolorosa intensa em região supraorbitária, trapézio e leito ungueal dos quatro membros. A presença de atitude de descebração ou decorticação invalida o diagnóstico de ME. Poderão ser observados reflexos tendinosos profundos, movimentos de membros, atitude em opistótono ou flexão do tronco, adução/elevação de ombros, sudorese, rubor ou taquicardia, ocorrendo espontaneamente ou durante a estimulação. A presença desses sinais clínicos significa apenas a persistência de atividade medular e não invalida a determinação de ME. Uma das grandes ferramentas utilizadas para avaliação da consciência é a escala de coma de Glasgow, ilustrada no Quadro 1. Por intermédio dessa ferramenta, são avaliados a abertura ocular, a resposta verbal e a resposta motora, além da reatividade pupilar (Migdady et al., 2021).

Para a avaliação da ausência de reflexos de tronco cerebral (Figura 1), utiliza-se:

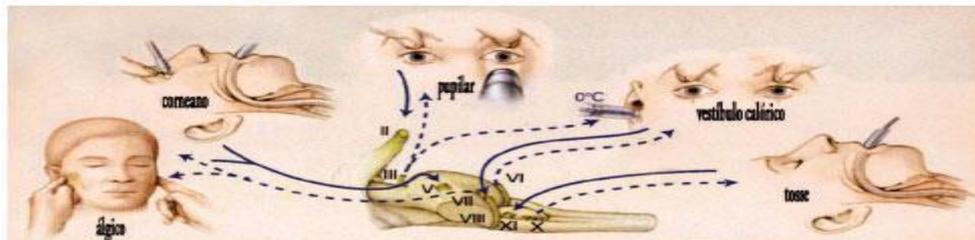
- 1) Ausência do reflexo fotomotor – as pupilas deverão estar fixas e sem resposta à estimulação luminosa intensa (lanterna), podendo ter contorno irregular, diâmetros variáveis ou assimétricos.
- 2) Ausência de reflexo córneo-palpebral – ausência de resposta de piscamento à estimulação direta do canto lateral inferior da córnea com gotejamento de soro fisiológico gelado ou algodão embebido em soro fisiológico ou água destilada, conforme demonstrado na Figura 2.
- 3) Ausência do reflexo oculocefálico – ausência de desvio do(s) olho(s) durante a movimentação rápida da cabeça no sentido lateral e vertical. Não realizar em pacientes com lesão de coluna cervical suspeitada ou confirmada.
- 4) Ausência do reflexo vestibulo-calórico – ausência de desvio do(s) olho(s) durante um minuto de observação, após irrigação do conduto auditivo externo com 50 a 100 ml de água fria (± 5 °C), com a cabeça colocada em posição supina e a 30°. O intervalo mínimo do exame entre ambos os lados deve ser de três minutos. Realizar otoscopia prévia para constatar a ausência de perfuração timpânica ou oclusão do conduto auditivo externo por cerume.
- 5) Ausência do reflexo de tosse – ausência de tosse ou bradicardia reflexa à estimulação traqueal com uma cânula de aspiração. Na presença de alterações morfológicas ou orgânicas, congênicas ou adquiridas, que impossibilitam a avaliação bilateral dos reflexos fotomotor, córneo-palpebral, oculocefálico ou vestibulo-calórico, sendo possível exame em um dos lados, e constatada ausência de reflexos do lado sem alterações morfológicas, orgânicas, congênicas ou adquiridas, dar-se-á prosseguimento às demais etapas para determinação de ME. A causa dessa impossibilidade deverá ser fundamentada no prontuário.

Quadro 1 - Escala de coma de Glasgow.

Escala de Coma de Glasgow		
Parâmetro	Resposta obtida	Pontuação
Abertura ocular	Espontânea	4
	Ao estímulo sonoro	3
	Ao estímulo de pressão	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Verbaliza palavras soltas	3
	Verbaliza sons	2
Resposta motora	Nenhuma	1
	Obedece comandos	6
	Localiza estímulo	5
	Flexão normal	4
	Flexão anormal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1
Trauma leve	Trauma moderado	Trauma grave
13-15	9-12	3-8
Reatividade pupilar		
Inexistente	Unilateral	Bilateral
-2	-1	0

Fonte: ATLS (2018).

Figura 1 - Reflexos do tronco encefálico e suas vias aferentes e eferentes.



Fonte: Morato (2009).

Figura 2 - Teste de reflexo córneo-palpebral.



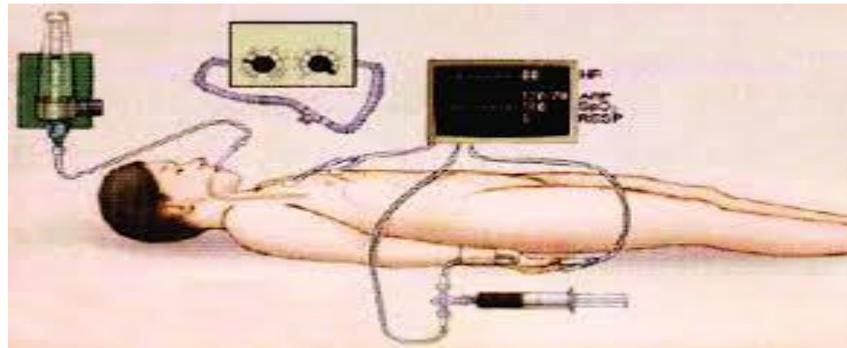
Fonte: Morato (2009).

3.5 Teste de Apneia

A realização do teste de apneia é obrigatória na determinação da ME. A apneia é definida pela ausência de movimentos respiratórios espontâneos, após a estimulação máxima do centro respiratório pela hipercapnia (PaCO_2 superior a 55 mmHg). A metodologia

proposta permite a obtenção dessa estimulação máxima, prevenindo a ocorrência de hipóxia concomitante e minimizando o risco de intercorrências. Na realização dos procedimentos de determinação de ME os pacientes devem apresentar temperatura corporal (esofagiana, vesical ou retal) superior a 35°C, saturação arterial de oxigênio acima de 94% e pressão arterial sistólica maior ou igual a 100 mmHg ou pressão arterial média maior ou igual a 65 mmHg para adultos ou conforme descrito anteriormente para menores de 16 anos. O teste é demonstrado na Figura 3.

Figura 3 - Realização teste de apneia



Fonte: Morato (2009).

Para a definição de protocolo de ME brasileira, de acordo com a resolução do CFM 2.137/2017, determina que o teste de apneia faça parte do exame clínico, porém exige-se que todos os pacientes sejam ventilados com fração inspiratória de oxigênio (FIO₂) de 100% por, no mínimo 10 minutos e 10 minutos de ventilação mecânica é otimizado pelo modo aumentado a pressão parcial de oxigênio (PaO₂) maior ou igual a 200 mmHg e a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) entre 35 e 45 mmHg (Carneiro et al., 2019). No teste de apneia, observa-se a respiração e os movimentos respiratórios, com estimativa máxima do centro respiratório, o qual deverá sempre ser interrompido quando o paciente apresentar movimentos respiratórios, instabilidade hemodinâmica ou hipoxemia grave. A técnica para a realização do teste segue os seguintes passos:

- 1) Ventilação com FiO₂ de 100% por, no mínimo, 10 minutos para atingir PaO₂ igual ou maior a 200 mmHg e PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg;
- 2) Instalar oxímetro digital e colher gasometria arterial inicial (idealmente por cateterismo arterial);
- 3) Desconectar ventilação mecânica;
- 4) Estabelecer fluxo contínuo de O₂ por um cateter intratraqueal ao nível da carina (6 L/min), ou tubo T (12 L/min) ou CPAP (até 12 L/min + até 10 cm H₂O);
- 5) Observar a presença de qualquer movimento respiratório por oito a dez minutos. Prever elevação da PaCO₂ de 3 mmHg/min em adultos e de 5 mmHg/min em crianças para estimar o tempo de desconexão necessário;
- 6) Colher gasometria arterial final;
- 7) Reconectar ventilação mecânica.

Caso ocorra hipotensão (PA sistólica < 100 mmHg ou PA média < que 65 mmHg), hipoxemia significativa ou arritmia cardíaca, deverá ser colhida uma gasometria arterial e reconectado o respirador, interrompendo-se o teste. Se o PaCO₂ final for inferior a 56 mmHg, após a melhora da instabilidade hemodinâmica, deve-se refazer o teste.

3.5.1 Interpretação dos resultados

- 1) Teste positivo (presença de apneia) – PaCO₂ final superior a 55 mmHg, sem movimentos respiratórios, mesmo que o teste tenha sido interrompido antes dos dez minutos previstos;
- 2) Teste inconclusivo – PaCO₂ final menor que 55 mmHg, sem movimentos respiratórios;
- 3) Teste negativo (ausência de apneia) – presença de movimentos respiratórios, mesmo débeis, com qualquer valor de PaCO₂. Atentar para o fato de que em pacientes magros ou crianças os batimentos cardíacos podem mimetizar movimentos respiratórios débeis.

3.5.2 Formas alternativas de realização do teste de apneia

Em alguns pacientes, as condições respiratórias não permitem a obtenção de uma persistente elevação da PaCO₂, sem hipóxia concomitante. Nessas situações, pode-se realizar teste de apneia utilizando a seguinte metodologia, que considera as alternativas para pacientes que não toleraram a desconexão do ventilador:

- 1) Conectar ao tubo orotraqueal uma “peça em T” acoplada a uma válvula de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP – continuous positive airway pressure) com 10 cm H₂O e fluxo de oxigênio a 12 L/minuto;
- 2) Realizar teste de apneia em equipamento específico para ventilação não invasiva, que permita conexão com fluxo de oxigênio suplementar, colocar em modo CPAP a 10 cm H₂O e fluxo de oxigênio entre 10-12 L/minuto. O teste de apneia não deve ser realizado em ventiladores que não garantam fluxo de oxigênio no modo CPAP, o que resulta em hipoxemia.

3.6 Testes gráficos para protocolo de morte encefálica

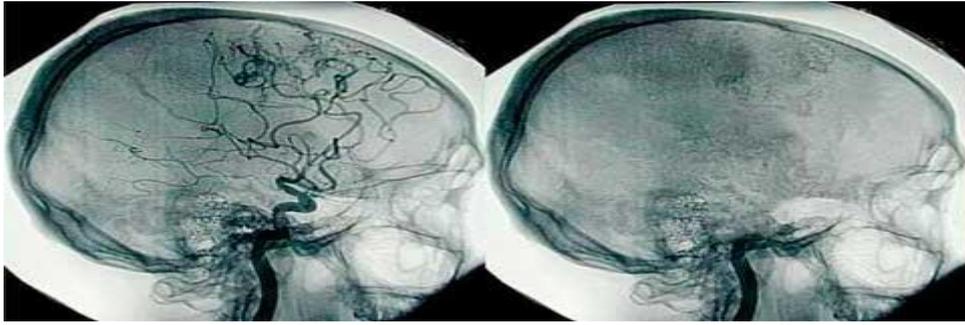
Para o Conselho Federal de Medicina (2017), o diagnóstico de ME é fundamentado na ausência de função do tronco encefálico confirmado pela falta de seus reflexos ao exame clínico e de movimentos respiratórios ao teste de apneia. É obrigatória a realização de exames complementares para demonstrar, de forma inequívoca, a ausência de perfusão sanguínea ou de atividade elétrica ou metabólica encefálica e obtenção de confirmação documental dessa situação. A escolha do exame complementar levará em consideração a situação clínica e as disponibilidades locais, devendo ser justificada no prontuário (Yu et al., 2016).

Os principais exames a serem realizados a fim de fechamento do protocolo de ME são: EEG, cintilografia cerebral e angiografia cerebral, porém, recentemente, foram inclusos na lista o doppler transcraniano e a angiotomografia computadorizada (ATC), assim ficando considerações específicas para a realização de todos esses testes para indicação de uma possível morte cerebral. Esses testes podem complementar o exame neurológico, mas nunca substituí-lo (Rabinstein, 2018).

3.7 Angiografia Cerebral

A angiografia cerebral deverá demonstrar ausência de fluxo intracraniano. Na angiografia com estudo das artérias carótidas internas e vertebrais, essa ausência de fluxo é definida por ausência de opacificação das artérias carótidas internas, no mínimo, acima da artéria oftálmica e da artéria basilar, conforme as normas técnicas do Colégio Brasileiro de Radiologia (CFM, 2017). É considerada como padrão-ouro já há muito tempo, com base na teoria de que a parada circulatória cerebral é incompatível com a vida e que tal parada é diagnosticada de forma mais segura através da mesma (Garrett et al., 2017). Diante da Figura 4, nota-se, na imagem da esquerda paciente normal e na imagem da direita paciente apresenta opacificação da artéria carótida interna que pode indicar morte encefálica.

Figura 4 - Angiografia cerebral.



Fonte: Welschehold (2013).

3.8 Eletroencefalograma (EEG)

O EEG consiste em uma técnica que pode ser usada para avaliar possíveis danos cerebrais, sendo utilizado como principal método de interpretação a análise visual, consistindo em um método quantitativo ou semi-quantitativo de medição. Para que se tenha uma análise visual precisa do EEG, dependerá do conhecimento neuroeletrofisiológico e da experiência dos médicos avaliadores. O EEG quantitativo proporciona uma análise quantitativa dos dados tanto no domínio da frequência quanto no domínio do tempo, sendo seu valor preditivo maior do que o da neuroimagem (Jiang., et al 2019).

A eletroencefalografia é uma das várias ferramentas neuroprognósticas usadas na abordagem multimodal do paciente com lesão cerebral hipoxico-isquêmica secundária a parada cardíaca. A avaliação do EEG é segura, não invasiva, portátil, acessível e barata (Perera., et al 2021), utilizado para constatar a presença de inatividade elétrica ou silêncio elétrico cerebral (ausência de atividade elétrica cerebral com potencial superior a 2 μ V) conforme as normas técnicas da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (CFM, 2017). O procedimento é ilustrado na Figura 5.

Quando necessário, é utilizado o eletroencefalograma (EEG) preferencialmente, seguido pelo ultrassom Doppler de artérias cerebrais. Ressalta-se ainda que alguns países como Bangladesh, Chipre, Japão, Jordânia e Taiwan não realizam nenhum exame gráfico no diagnóstico de ME (André-Obadia et al. 2014). Tendo como parâmetro a literatura mundial e levando em consideração a legislação brasileira acerca do Diagnóstico de ME, o EEG pode ser considerado como um método factível em larga escala no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), pois pode ser realizado à beira leito, apresenta baixo custo e baixo risco ao paciente quando comparado à cintilografia e arteriografia (pois evita o uso de contraste endovenoso e de deslocamento de um paciente neurologicamente instável para fora da unidade de terapia intensiva), sendo muito utilizado em outras patologias do sistema nervoso central (Tian et al.,2021). Por outro lado, a baixa amplitude dos sinais EEG no contexto da ME faz com que possíveis erros de avaliação visual aconteçam, comprometendo o diagnóstico preciso. Apesar do EEG ser o método gráfico mais relevante quando existem alterações nos exames clínicos e/ou dificuldade na realização do teste de apnéia, em nível mundial, e apesar de se constituir no exame gráfico o mais utilizado num contexto internacional, a quantidade de estudos envolvendo o EEG e o diagnóstico de ME é muito reduzida (Gobert et al., 2018; Arbune et al., 2020).

Figura 5 - Realização de EEG.



Fonte: Ihara et al. (2019).

3.9 Doppler fluxometria Transcraniana de artérias cerebrais (Doppler Transcraniano)

O doppler transcraniano (Figura 6) é utilizado para constatar a ausência de fluxo sanguíneo intracraniano pela presença de fluxo diastólico reverberante e pequenos picos sistólicos na fase inicial da sístole, conforme estabelecido pelo Departamento Científico de Neurosonologia da Academia Brasileira de Neurologia (CFM, 2017).

Para a condição de teste deve-se ter uma insonação bilateral transtemporal e transforminal, a insonação da janela transorbital pode ser considerada. Já nos achados de diagnóstico compatível com a morte cerebral deve se ter um fluxo reverberante ou pequenos picos de início da sístole (Rabinstein, 2018).

Figura 6 - Imagem da realização de um Doppler Transcraniano beira leito



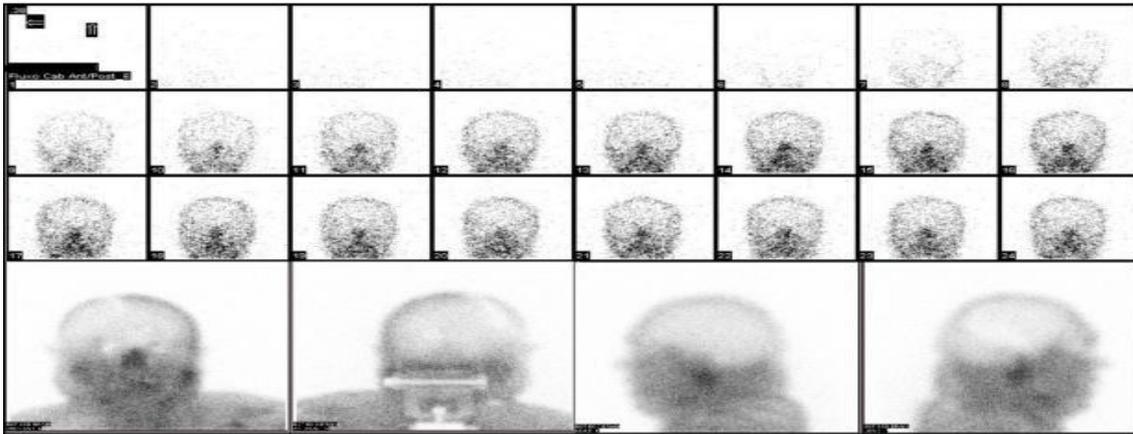
Fonte: Morato (2009).

3.10 Cintilografia

A metodologia a ser utilizada na realização do exame deverá ser específica para determinação de ME e o laudo deverá ser elaborado por escrito e assinado por profissional com comprovada experiência e capacitado no exame nessa situação clínica (Park, Seyal, 2019). Em geral, exames que detectam a presença de perfusão cerebral, como angiografia cerebral e doppler transcraniano, não são afetados pelo uso de drogas depressoras do sistema nervoso central ou distúrbios metabólicos, sendo os mais indicados quando essas situações estão presentes. A presença de perfusão sanguínea ou atividade elétrica cerebral significa a existência de atividade cerebral focal residual. Em situações de ME, a repetição desses exames após horas ou dias constatará inexoravelmente o desaparecimento dessa atividade residual (Willems, 2021). Em crianças lactentes, especialmente com fontanelas abertas e/ou suturas patentas, na encefalopatia hipóxico-isquêmica ou após craniotomias descompressivas, pode ocorrer persistência de fluxo sanguíneo intracraniano, mesmo na presença de ME, sendo eletroencefalograma o exame mais adequado para determinação de ME (CFM, 2017).

A cintilografia visa analisar as imagens de fluxo sanguíneo preferencialmente pela projeção anterior a mesma deverá ser realizada com a cabeça alinhada não podendo estar lateralizada, a fim de permitir uma comparação entre os lados direito e esquerdo. Vê-se o procedimento na Figura 7.

Figura 7 - Cintilografia de perfusão cerebral com ECD-99mTc demonstrando fluxo sanguíneo cerebral completamente ausente.



Fonte: Hernández-Hernández et al. (2019).

3.11 Equipe médica

Nenhum médico responsável por realizar procedimentos de determinação da ME poderá participar de equipe de retirada e transplante, conforme estabelecido no artigo 3º da Lei nº 9.434/1997 e no Código de Ética Médica. Para o CFM (2017), a Direção Técnica de cada hospital deverá indicar os médicos capacitados a realizar e interpretar os procedimentos e exames complementares para determinação de ME em seu hospital, conforme estabelecido no art. 3º da Resolução. Essas indicações e suas atualizações deverão ser encaminhadas para a CET. São considerados capacitados médicos com no mínimo um ano de experiência no atendimento de pacientes em coma, que tenham acompanhado ou realizado pelo menos dez determinações de ME e realizado treinamento específico para esse fim em programa que atenda as normas determinadas pelo Conselho Federal de Medicina. Na ausência de médico indicado pela Direção Técnica do Hospital, caberá à CET de sua Unidade Federativa indicar esse profissional e à Direção Técnica do Hospital, disponibilizar as condições necessárias para sua atuação.

3.12 Comunicação aos familiares ou responsável legal

Os familiares do paciente ou seu responsável legal deverão ser adequadamente esclarecidos, de forma clara e inequívoca, sobre a situação crítica do paciente, o significado da ME, o modo de determiná-la e sobre os resultados de cada uma das etapas de sua determinação. Esse esclarecimento é de responsabilidade da equipe médica assistente do paciente ou, na sua impossibilidade, da equipe de determinação da ME. Será admitida a presença de médico de confiança da família do paciente para acompanhar os procedimentos de determinação de ME, desde que a demora no comparecimento desse profissional não inviabilize o diagnóstico. Os contatos com o médico escolhido serão de responsabilidade dos familiares ou do responsável legal. O profissional indicado deverá comparecer nos horários estabelecidos pela equipe de determinação da ME. A decisão quanto à doação de órgãos somente deverá ser solicitada aos familiares ou responsáveis legais do paciente após o diagnóstico da ME e a comunicação da situação a eles (CFM, 2017; Fyntanidou et al., 2012).

Os familiares que estão à frente da ME, podem gerar desgaste emocional e sentimento de perda; ainda, pensar em doação dos órgãos de seu familiar, além de tomar decisões sobre a doação são algumas das responsabilidades e sentimentos cujos familiares enfrentam neste momento doloroso. Neste mesmo contexto, podem vivenciar as fases do luto, que são negação, revolta, barganha, depressão e a aceitação. Alguns fatores impactam na recusa familiar relacionado à doação, tais como a desconfiança na assistência prestada e o medo do

comércio de órgãos, inadequação da informação e a ausência de confirmação do diagnóstico de ME, inadequação do processo de doação, o desejo do paciente falecido, manifestado em vida de não ser um doador de órgãos e medo da perda do ente querido (Chehuen et al., 2019).

4. Considerações Finais

Portanto, vê-se que o processo de cuidado e de diagnóstico do paciente com ME é complexo, minucioso e exige capacitação para sua execução. Desde a primeira lei que regulamentava a doação de órgãos, bem como delimitava critérios para diagnóstico de ME, até os tempos atuais, é discutido sobre os principais métodos e protocolos utilizados com eficiência para tal fim. Neste trabalho, foi discutido que a abertura do protocolo de ME devem englobar todos os pacientes que se apresentem como não perceptivos, em ausência de reatividade supra espinhal e em apneia persistente de causa conhecida, irreversível e capaz de causar tal fim, seguindo protocolo de observação em ambiente hospitalar pelo mínimo de seis horas ou de 24 horas, respectivamente, em casos de causa habituais e em quadros de encefalopatia hipóxico-isquêmica. Para início da abertura de protocolo, é necessário que haja uma lesão encefálica de causa conhecida, irreversível e capaz de causar a ME, além de ausência de fatores tratáveis que possam confundir o diagnóstico, tratamento e observação em ambiente hospitalar pelo período mínimo descrito, temperatura corporal superior a 35° C, saturação arterial de oxigênio acima de 94% e pressão arterial sistólica maior ou igual a 100 mmHg (salvo exceções a critério de faixa etária).

Ademais, é visto que diversas partes do exame clínico nos orientam sobre o diagnóstico de ME. São utilizadas medidas para a avaliação do nível de consciência, como a escala de Glasgow, além de testes para a avaliação de atividade do tronco cerebral e o teste da apneia, que é obrigatório para tal diagnóstico. Dentre os testes gráficos, se fazem de extrema relevância o eletroencefalograma (EEG), a angiografia cerebral, a doppler fluxometria transcraniana de artérias cerebrais e a cintilografia, sendo o EEG considerado um método factível realizado à beira leito, de baixo custo e baixo risco ao paciente quando comparado à cintilografia e arteriografia. Para fins de diagnóstico no protocolo, o médico capacitado, com experiência, se responsabilizará pelo laudo final. Diagnosticada a ME, procede-se a comunicação e o amparo da família e, quando viável, a doação de órgãos. É necessário que os familiares sejam bem esclarecidos e orientados quanto aos procedimentos, evitando-se, assim, constrangimentos e recusas durante o processo.

Referências

- American College Of Surgions Committee On Trauma (2018). Advanced Trauma Life Suport – ATLS. 10 ed.
- André-Obadia, N. et al. (2014). Recommandations françaises sur l'électroencéphalogramme [French guidelines on electroencephalogram]. *Neurophysiol Clin.* 44(6) 515-612.
- Arbune, A. A. et al. (2020). Ictal quantitative surface electromyography correlates with postictal EEG suppression. *Neurology.* 94(24) e2567-e2576.
- Aredes, J. S.; Firmo, J. O. A.; Giacomini, K. C. (2018). A morte que salva vidas: complexidades do cuidado médico ao paciente com suspeita de morte encefálica. *Cadernos de Saúde Pública [online]*. 34(11) e00061718.
- Carneiro, B. V. et al. (2019). Otimização de condições para teste de apneia em paciente hipoxêmico com morte encefálica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva [online]*. 31(1) 106-110.
- Chehuen, J. A. et al. (2019). Atualização dos critérios diagnósticos de morte encefálica: aplicação e capacitação dos médicos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva [online]*. 31(3) 303-311.
- Conselho Federal de Medicina. (2017). Resolução CFM no 2.173, de 23 de novembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica. *Diário Oficial da União*.
- Ding, Z. Y. et al. (2015). A Comparison of Brain Death Criteria between China and the United States. *Chin Med J (Engl)*. 128(21) 2896-2901.
- Dreier, J. P. et al. (2018). Terminal spreading depolarization and electrical silence in death of human cerebral cortex. *Ann Neurol.* 83(2) 295-310.
- Escudero, D. et al. (2015). Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia.* 70(10) 1130-1139.
- Fernández-Torres, J. L.; Hernández-Hernández, M. A.; Muñoz-Esteban, C. (2013). Non confirmatory electroencephalography in patients meeting clinical criteria for brain death: scenario and impact on organ donation. *Clin Neurophysiol.* 124(12) 2362-2367.
- Fyntanidou, B. et al. (2012). Bispectral Index Scale variations in patients diagnosed with brain death. *Transplant Proc.* 44(9) 2702-2705.
- Garrett, M. P. et al. (2017). Computed tomography angiography as a confirmatory test for the diagnosis of brain death. *J Neurosurg.* 128(2) 639-644.
- Gobert, F. et al. (2018). Proving cortical death after vascular coma: Evoked potentials, EEG and neuroimaging. *Clin Neurophysiol.* 129(6) 1105-1116.

- Hernández-Hernández, M. Á. Et al. (2019). The observation period after clinical brain death diagnosis according to ancillary tests: differences between supratentorial and infratentorial brain injury. *J Neurol*. 266(8) 1859-1868.
- Ihara, S. et al. (2019). Amplitude-Integrated Electroencephalography and Brain Oxygenation for Postcardiac Arrest Patients with Targeted Temperature Management. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 9(3) 209-215.
- Jiang, M. et al. (2019). Predicting the non-survival outcome of large hemispheric infarction patients via quantitative electroencephalography: Superiority to visual electroencephalography and the Glasgow Coma Scale. *Neurosci Lett*. 706 88-92.
- Koenig, M. A.; Kaplan, P. W. (2019). Brain death. *Handb Clin Neurol*. 161 89-102.
- Migdady, I. et al. (2021). The use of apnea test and brain death determination in patients on extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 162(3) 867-877.
- Morato, E. G. (2009). Morte encefálica: conceitos essenciais, diagnóstico e atualização. *Revista Médica de Minas Gerais*, 19(3).
- Moya Sánchez, J. et al. (2020). Portable gamma-camera for the diagnosis of brain death diagnosis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 44(1) 1-8.
- Paixão, J. T. C. et al. (2020). Analysis of brain death declaration process and its impact on organ donation in a reference trauma center. *Einstein (São Paulo) [online]*. 18 eAO5448.
- Park, K. J.; Seyal, M. (2019). Tonic electromyographic activity following bilateral tonic-clonic seizures is associated with periictal respiratory dysfunction and postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia*. 60(2) 268-274.
- Perera, K. et al. (2022). EEG Patterns and Outcomes After Hypoxic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care*. 36(1) 292-301.
- Rabinstein, A. A. (2018). Coma and Brain Death. *Continuum (Minneapolis)*. 24(6) 1708-1731.
- Souza, D. R. S. et al. (2019). Morte Encefálica: Conhecimento e Opinião dos Médicos da Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Brasileira de Educação Médica [online]*. 43(3) 115-122.
- Tian, J. et al. (2021). The change index of quantitative electroencephalography for evaluating the prognosis of large hemispheric infarction. *J Integr Neurosci*. 20(2) 341-347.
- Welschehold, S. et al. (2013). Computed tomographic angiography as a useful adjunct in the diagnosis of brain death. *J Trauma Acute Care Surg*. 74(5) 1279-1285.
- Willems, L. M. (2021). EEG patterns and their correlations with short- and long-term mortality in patients with hypoxic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 132(11) 2851-2860.
- Yu Y. D. et al. (2016). Factors Delaying Organ Procurement After Declaration of Brain Death in Korea. *Transplant Proc*. 48(7) 2403-2406.
- Zhu, L. et al. (2019). A Hybrid System for Distinguishing between Brain Death and Coma Using Diverse EEG Features. *Sensors (Basel)*, 19(6).