

# Morte Encefálica: Um Diagnóstico Agonizante

Cícero Galli Coimbra\*

## RESUMO

A primeira parte deste texto oferece uma breve visão histórica da redefinição de morte como encefálica, com particular enfoque voltado para a crítica direcionada aos critérios correntemente utilizados para o seu diagnóstico, a qual tem sido freqüentemente desconsiderada em revisões pretensamente exaustivas do assunto. Na segunda parte, o autor discute a validade dos mesmos critérios, analisados à luz do fenômeno da penumbra isquêmica, propondo novos conceitos fisiopatológicos, designados como penumbra isquêmica regional e global. Segundo esses conceitos, os critérios em uso corrente não excluem do diagnóstico de morte encefálica os pacientes que se encontrem com o fluxo sanguíneo global ou regionalmente situado na faixa própria da penumbra isquêmica, em consequência dos níveis submáximos de hipertensão intracraniana ou de oclusão parcial da artéria basilar. Nesses pacientes, a aplicação do teste da apnéia, em razão da hipotensão arterial severa e do aumento da pressão intracraniana associados a ele, pode determinar colapso irreversível da circulação encefálica, induzindo a morte que deveria apenas diagnosticar. O valor terapêutico da hipotermia moderada e da trombólise intra-arterial, como alternativas éticas e eficientes ao teste da apnéia é discutido.

## UNITERMOS

Morte encefálica, penumbra isquêmica, isquemia, hipertensão intracraniana, hipotermia, trombólise.

*“É livre a expressão da atividade intelectual, artística, científica e de comunicação, independentemente de censura ou licença.”  
(Art.5º, inciso IX da Constituição Federal)*

## DADOS HISTÓRICOS

Em dezembro de 1967 Christian Barnard e sua equipe realizaram o primeiro transplante cardíaco na Cidade do Cabo, África do Sul. Nos dias que se seguiram, a façanha dos cirurgiões sul-africanos literalmente explodiu na mídia internacional, apontada como marco tecnológico da medicina do século XX, a ensejar a sobrevida em tórax alheio do órgão literariamente encarado como repositório das emoções de um indivíduo. Até então, segundo os padrões internacionais, para o diagnóstico de morte requerer-se-ia a parada da função cardíaca. Ao ser indagado pela revista Newsweek quanto a haver-se esperado a parada espontânea do coração da doadora para o início do ato cirúrgico, Marius Barnard (irmão de Christian, e também ele membro da equipe) aponta a pergunta como “impertinente” e acrescenta: “Nossa obrigação encontrava-se estabelecida para com o receptor, não para com a garota (a doadora).” “Você está morto quando seu médico assim afirma...” conclui o repórter<sup>16</sup>.

Apenas um mês depois, em janeiro de 1968 reuniram-se dez médicos membros da Harvard University (EUA) (cirurgiões transplantadores, neurologistas, psiquiatras e anesthesiologistas), além de um teólogo, um jurista e um historiador, compondo o chamado Harvard Ad Hoc Committee (comissão constituída circunstancialmente, sem planejamento prévio, para atender a um propósito específico), para redefinir a morte. Em nenhum momento ao longo dos trabalhos do Committee cogita-se discutir se tal reformulação conceitual pode ou deve ser feita, mas apenas como fazê-la. Médicos transplantadores e neurologistas contrapõem-se, buscando priorizar, uns e outros respectivamente, a precocidade ou a segurança do diagnóstico. Recuam os neurologistas, aceitando 24 horas de observação clínica em lugar dos 3 dias inicialmente propostos<sup>16</sup>. Em menos de 6 meses o Committee concluiu seu trabalho, cujo resultado foi publicado quase imediatamente, no

\* Professor Adjunto do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia. Chefe da Disciplina de Neurologia Experimental. Universidade Federal de São Paulo.

número de agosto daquele mesmo ano da revista da American Medical Association – JAMA, em caráter deliberativo-convencional, sem explicações fisiopatológicas e sem referências bibliográficas de cunho científico. Essencialmente as deliberações da Comissão incluíam a constatação do coma aperceptivo e da ausência dos reflexos cefálicos, o teste da apnéia (originalmente com 3 minutos de duração, sem pré-hiperoxigenação e sem “oxigenação passiva” durante o teste), e a confirmação eletrencefalográfica da ausência da atividade elétrica cerebral. Inicialmente os autores anunciaram suas motivações, apontando entre elas que “Critérios obsoletos para a definição de morte podem levar a controvérsias na obtenção de órgãos para transplante”<sup>3</sup>.

Em extensa análise das reuniões do Harvard Ad Hoc Committee e dos acontecimentos e motivações que precederam e acompanharam o seu trabalho, Mita Giacomini<sup>16</sup> acusa a inadequação ética da presença de cirurgiões transplantadores no Committee, lembrando que a própria Harvard não os reconheceu como sendo profissionais indicados para atuarem no melhor interesse do paciente em coma. Saliencia que, na elaboração do artigo que veiculou o trabalho do Committee, foram omitidas as controvérsias ocorridas entre os membros, bem como relatos de casos de recuperação ocorridos em pacientes em coma aperceptivo e com eletrencefalograma isoeletrico, levantados pela American EEG Society. Em face desses relatos, o Committee decidiu-se apenas pela elaboração de critérios de exclusão, apontando a possibilidade de depressão da atividade do SNC por drogas ou por hipotermia como impedimentos para o diagnóstico, de forma a minimizar a possibilidade de diagnóstico falso-positivo. Concluindo, Giacomini declara, ao final de seu artigo: “A história da emergência da morte encefálica nos anos sessenta ilustra como ‘olhos’ interessados têm construído visões peculiares da morte. Redefinir a morte não foi simplesmente um exercício técnico, mas um ato estético destinado a acomodar no mesmo quadro clínico o paciente comatoso desenganado, o morto e o doador de órgãos”.

Preenchendo a lacuna provocada pela ausência de explicações fisiopatológicas que não acompanharam as resoluções do Harvard Ad Hoc Committee, médicos suecos e alemães propuseram, no início da década de setenta, a utilização da angiografia cerebral como teste diagnóstico confirmatório<sup>5,7</sup>. Justificar-se-ia a sua realização pela proposição de que a ausência de circulação encefálica, provocada pela máxima elevação da pressão intracraniana, encontrar-se-ia subjacente ao coma aperceptivo associado à apnéia e à abolição dos reflexos cefálicos. Dessa forma, a persistência de tal

estado neurológico por muitas horas comprovaria o irreversível comprometimento da vitalidade do encéfalo.

Em contrapartida, o artigo publicado pelo Harvard Ad Hoc Committee desencadeou a realização de um estudo (American Collaborative Study on Coma and Apnea) prospectivo envolvendo nove instituições hospitalares norte-americanas, destinado a avaliar a correlação clínico-patológica de casos de coma e apnéia<sup>1,40</sup>. O estudo chegou a envolver o acompanhamento de 503 casos de coma e apnéia, dentre os quais foram feitas 226 autópsias. Sua conclusão mais importante foi a de que nenhuma manifestação ou conjunto de manifestações neurológicas pode ser invariavelmente correlacionada com um encéfalo difusamente destruído – o chamado “encéfalo do respirador”. Verificou-se que nem mesmo entre pacientes que permanecem em coma associado à apnéia (sob ventilação mecânica) e a ausência de reflexos cefálicos por pelo menos 48 horas antes da parada cardíaca – tempo suficiente para a maturação histopatológica da necrose do tecido nervoso sob isquemia completa – a frequência de casos com alterações histopatológicas compatíveis com o “encéfalo do respirador” não ultrapassa 40%<sup>40</sup>.

Demonstrando a larga margem de erro a que se encontram expostos os pacientes submetidos aos métodos diagnósticos de morte encefálica, Gaetano Molinari, um dos participantes do American Collaborative Study, acrescentou novos dados obtidos através daquele estudo<sup>29</sup>. “Dentre os 503 pacientes em coma profundo e apnéia, apenas 36 foram inicialmente identificados através da história clínica como havendo voluntariamente ingerido drogas depressoras do sistema nervoso. Em 313 pacientes, amostras de sangue foram coletadas em tempo para detectar-se níveis mensuráveis de barbitúricos, que foram identificados em 61 casos. Um *screening* inicial revelou outros 25 casos envolvendo drogas entre portadores de lesões estruturais diagnosticadas, sob suspeita de “morte encefálica”. Uma avaliação mais cuidadosa, incluindo análise laboratorial elevou esse número para 87. Portanto, o número de casos envolvendo drogas aumentou dramaticamente com a sensibilidade e cuidado dos procedimentos utilizados na avaliação dos pacientes”.

Em 1981 uma comissão, nomeada pelo governo norte-americano para promover o estudo de problemas éticos em medicina e em pesquisa biomédica e comportamental, publicou o resultado da avaliação feita por 57 médicos por ela designados como consultores para a avaliação dos critérios mais apropriados para o diagnóstico de morte<sup>32</sup>. Sem trazer ainda qualquer referência bibliográfica sobre o assunto, a *President's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research* essencialmente

reafirmou o posicionamento da Harvard Ad Hoc Committee. Em lugar de apoiar-se em citações, justificou-se apenas através da vivência médica em claro exemplo de orientação clínica não fundamentada em evidências científicas: "...centros médicos com experiência substancial no diagnóstico neurológico de morte não relatam casos de retorno das funções neurológicas após uma parada de 6 horas, documentada pelos exames clínico e eletrencefalográfico"<sup>32</sup>. Ao assumir tal posicionamento, a *President's commission...* decidiu-se por ignorar os dados do American Collaborative Study<sup>40</sup> demonstrando que, em 7% dos casos, o quadro de coma aperceptivo associado à apnéia e à ausência dos reflexos cefálicos por 6 horas não correlaciona-se com parada cardíaca iminente, o que implica em recuperação ao menos parcial da função neurológica.

Na década de oitenta diversos autores acusaram a evidente confusão entre diagnóstico e prognóstico presente na elaboração dos critérios "diagnósticos". Denunciam que ao inferir-se, antecipar-se, ou prever-se, com base na persistência do coma associado à ausência de reflexos cefálicos e apnéia ao longo de algumas horas, que a recuperação não irá ocorrer jamais, está-se recorrendo à mecânica própria de um prognóstico – não de um diagnóstico. Acrescentaram que mesmo a demonstração de parada cardíaca iminente em 100% dos casos de uma amostra (como ocorre, segundo o American Collaborative Study<sup>40</sup>, quando a ausência dessas funções neurológicas sustenta-se por pelo menos 48 horas) demonstra apenas que tais pacientes estão morrendo, nada indicando em relação a estarem mortos.

Destaca-se entre as publicações que veiculam tal crítica, a de Shewmon<sup>35</sup>, pelo claro estudo estatístico que a ilustra. Conforme este autor, após acompanhar-se a evolução natural de N pacientes em coma preenchendo os critérios "diagnósticos" de morte encefálica e demonstrar-se que nenhum deles se recupera, ainda assim a probabilidade de que o próximo paciente a ser acompanhado viesse a recuperar-se é calculada como igual a  $1/(N + 2)$ . Ou seja, em um estudo envolvendo um número hipotético de 98 pacientes que não se recuperaram, o 99º caso a ser agregado ao estudo teria uma probabilidade de recuperação igual a 1% – percentual longe de ser desprezível em face da matéria em questão. A gravidade do que se está a decidir (vida ou morte de um indivíduo) leva, segundo Shewmon, a uma absoluta intolerância para com diagnósticos falso-positivos, invalidando a utilização de estudos clínicos, independentemente de quantos casos envolvam, para o suporte do prognóstico de morte, tal como é identificada de fato a morte encefálica.

Já na atual década, Jeret e Benjamin<sup>20</sup>, motivados pela ocorrência de um caso de parada cardíaca fatal durante a execução do teste da apnéia em sua instituição hospitalar, passaram a acompanhar prospectivamente o estado hemodinâmico dos casos seguintes submetidos ao teste, acumulando dados relativos a 70 testes executados conforme os padrões preconizados internacionalmente. Além de confirmarem a eventual ocorrência de parada cardíaca, verificaram o desenvolvimento de hipotensão severa em cerca de 40% dos casos durante o teste. Em resposta a dúvidas relativas à relevância de seus resultados contrapostas por Wijdicks<sup>43</sup>, conclamaram o concurso de juristas, religiosos e estudiosos da ética para a avaliação das implicações de seus resultados<sup>21</sup>.

Em 1995, Wijdicks<sup>42</sup> publicou sua revisão sobre o assunto, da forma como é visto em reuniões promovidas pela Academia Americana de Neurologia. Seu texto propõe-se primeiramente a enquadrar as orientações para o diagnóstico de morte encefálica segundo os padrões preconizados para o exercício da medicina com base em evidências científicas. No entanto, entre as 95 citações apresentadas, não há nem ao menos uma única referência a um trabalho caracterizado como "classe I" (estudos prospectivos controlados).

No entanto, em reedição à atitude da Harvard Ad Hoc Committee<sup>3</sup> e da *President's commission...*<sup>32</sup>, a Academia Americana de Neurologia, identificada na figura de seu porta-voz (Wijdicks), abandona a ciência, arvorando-se em legisladora do assunto. Em franca contradição à sua intenção preambular de adequar o diagnóstico de morte encefálica às evidências científicas, omite todas as publicações com conteúdo questionador à validade dos critérios adotados, ao mesmo tempo em que sentencia, sem apoiar-se em qualquer citação: "A morte encefálica é um diagnóstico clínico". Em outras palavras, pretendem Wijdicks e seus representados que o diagnóstico de irreversibilidade da lesão encefálica deva ser caracterizado tão-somente através da identificação clínica do coma aperceptivo associado à ausência dos reflexos cefálicos, utilizando-se unicamente o chamado "teste da apnéia" para confirmação; apontam como desnecessários tanto o período de observação como a execução de exames laboratoriais confirmatórios. Demonstrando peculiar liberdade legislatória, avaliam a sensibilidade de tais exames através da frequência com que mostram resultados concordantes com a avaliação clínica: o eletrencefalograma (EEG) mostrar-se-ia inútil em 20% dos casos, segundo tal visão, porque esse é o percentual em que não concorda com a avaliação clínica.

Demonstrando a indissociabilidade do diagnóstico de morte encefálica e da causa do transplante, o autor<sup>42</sup> dedica um trecho de seu texto à aplicabilidade prática de seu trabalho, aconselhando o leitor a como abordar a família do paciente para a obtenção dos órgãos transplantáveis: “Sugere-se a seguinte abordagem. À família deve-se dizer em termos inequívocos que o paciente está morto. A ventilação mecânica, bem como fluidos e medicamentos para estabilização da pressão sangüínea são administrados apenas para a obtenção de órgãos e mediante a permissão para a doação. A recusa pelos familiares em permitirem a retirada dos órgãos remove a razão para a continuidade da terapia de suporte, e a ventilação mecânica deve ser suspensa depois de ter-se permitido à família tempo suficiente para consideração do assunto e para visitação. Quando a família permite a retirada dos órgãos, o coordenador local de transplantes deve ser notificado”.

Em 1997, Robert Truog, chefe do Serviço de Anestesiologia Pediátrica da Harvard Medical School apresenta uma versão claramente oposta ao pretense embasamento científico do diagnóstico<sup>38</sup>. Em termos claros anuncia, logo à abertura de seu artigo de revisão que “Apesar de sua familiaridade e larga aceitação, o conceito de ‘morte encefálica’ permanece incoerente em teoria e confuso na prática. Além disso, o único propósito atendido pelo conceito é o de facilitar a obtenção de órgãos para transplante”. Aponta para a incoerência em adotar-se a hipotermia como um critério de exclusão: em sendo o cérebro o responsável pelo controle da temperatura, a ausência de hipotermia indica a preservação de sua vitalidade; no entanto, os critérios correntes somente permitem que o diagnóstico da morte do encéfalo em pacientes que não estejam hipotérmicos. Menciona que, ao serem confrontados com tal contradição, os próprios autores dos critérios de morte encefálica adaptaram seu posicionamento. Passaram a afirmar que nem todas as células encefálicas devem estar mortas para a caracterização do diagnóstico, dessa forma adensando a neblina sobre a fronteira entre vida e morte.

Truog aponta também para a elevação da pressão sangüínea e da frequência cardíaca que cirurgões têm observado por ocasião da incisão para retirada de órgãos para transplante<sup>17,30,41</sup> – reação à dor classicamente mediada pelo tronco encefálico, cuja lesão deveria ser caracterizada como irreversível segundo os critérios vigentes. Reclama atenção para a deficiente correlação clínico-patológica previamente relatada em 226 autópsias de casos de coma e apnéia pelo American Collaborative Study<sup>1,40</sup>. Reitera a inerente confusão conceitual entre as expressões morto e morrendo inerente aos critérios propostos para o diagnóstico (em

realidade prognóstico) de morte encefálica: “Esta confusão conceitual pode ser claramente apreciada ao considerar-se a situação de indivíduos que estão morrendo em razão de condições não associadas a déficits neurológicos severos. Se uma constelação de testes pudesse identificar um subgrupo de pacientes com câncer metastático que invariavelmente sofressem parada cardíaca em um determinado prazo, por exemplo, com certeza confortavelmente concluiríamos que tais pacientes estariam morrendo, mas não poderíamos dizer claramente que já se encontrariam mortos”.

Este texto agrega às críticas vigentes na literatura médica quatro questões fundamentais: (1) como a descoberta da chamada zona de penumbra isquêmica invalida completamente a fundamentação teórica da mecânica diagnóstica empregada na identificação da morte encefálica; (2) como a aplicação do teste da apnéia pode de fato induzir a lesão irreversível do encéfalo, mas não diagnosticá-la; (3) como a indução de hipotermia moderada ou a administração intra-arterial de agentes trombolíticos pode promover a recuperação neurológica desses pacientes, desde que não tenham sido submetidos ao teste da apnéia; (4) como os testes “confirmatórios” em nada contribuem para a confirmação da morte encefálica.

O conteúdo apresentado aqui encontra-se mais extensamente discutido no web site da Universidade Federal de São Paulo (<http://www.epm.br>), na parte indicada como “Serviços ao Público”, em três textos lá disponíveis, um dos quais redigido em inglês.

### ***Da incoerência subjacente aos critérios “diagnósticos” de morte encefálica***

A fundamentação do diagnóstico clínico da morte encefálica encontra-se agora invalidada pela larga aceitação dos conceitos relativos à “zona de penumbra” da isquemia focal, propostos ao início da década de oitenta, e que foram posteriormente confirmados em laboratório. Reconhece-se largamente agora que, quando o tecido nervoso é alimentado por um fluxo sangüíneo encefálico (FSE) residual muito baixo (menor que 10 a 15 ml.100g-1.min-1), a evolução para a lesão irreversível é relativamente rápida, talvez uma hora ou menos<sup>14</sup>. Submetido a uma redução menos profunda do FSE (da ordem de 15 a 35 ml.100g-1.min-1), no entanto, o tecido nervoso tem sua atividade sináptica suspensa (e portanto mantém-se funcionalmente inativo), mas consegue manter-se viável por muitas horas, provavelmente mais que um dia, sem que os neurônios atinjam o estágio de despolarização terminal que dá início ao processo de desintegração celular<sup>14</sup>.

Devido à lenta progressão do edema, é não somente possível, mas até mesmo provável, que pacientes que preenchem os critérios clínicos preliminares para o diagnóstico de morte encefálica mantenham-se ao longo de muitas horas com um FSE globalmente situado entre 15 e 35 ml.100g-1.min-1. Portanto, apesar de não apresentarem respostas dependentes da atividade sináptica (consciência, reflexos cefálicos e atividade respiratória espontânea), manter-se-iam ainda com a integridade do encéfalo preservada até antes de o FSE atingir valores inferiores a 20% do normal, quando então se desencadearia a despolarização terminal das células neuronais, a qual ao persistir por cerca de 1 hora caracterizaria, somente então, o estado de irreversibilidade. Por apresentarem-se de fato nessa condição – aqui chamada de **Penumbra Isquêmica Global (G.I.P.)**, alguns casos de “morte encefálica” poderiam mesmo vir a recuperar-se espontaneamente, desde que o processo expansivo determinante do coma não seja tão extenso ou intenso que venha deteriorar o FSE para níveis inferiores ao limiar desencadeador do processo de lesão celular (15 ml.100g-1.min-1). Recuperar-se-iam com a resolução espontânea do edema determinante do efeito de massa que aumenta a pressão intracraniana e reduz o FSE.

A hipótese da G.I.P. é inteiramente compatível com o fato de não mais que 40% dos pacientes que permanecem em coma, apnéia (dependentes de ventilação mecânica) e com ausência dos reflexos cefálicos por pelo menos 48 horas, apresentam as características próprias do “encéfalo do respirador”<sup>40</sup> por ocasião da autópsia: em muitos desses casos o FSE deve manter-se por muitas horas acima do limiar de despolarização terminal das células nervosas (15 ml.100g-1.min-1), impedindo o desencadeamento da necrose tecidual.

Há diversas outras evidências indiretas, já relatadas, que dão suporte à G.I.P. O estudo de Schrader et al.<sup>36</sup>, relativo à preservação da função hormonal hipotalâmica e hipofisária por várias horas em seis pacientes com o diagnóstico clínico de morte encefálica, “diagnóstico” esse pretensamente confirmado através da circulação intracraniana inaparente ao estudo angiográfico. Evidentemente, o hipotálamo não pode manter a produção de fatores hormonais se suas células tiverem atingido a despolarização terminal. Dessa forma, a preservação funcional do hipotálamo nesses pacientes indica necessariamente que: (1) o limite de resolução da angiografia é insuficiente para detectar sequer níveis circulatórios ainda suficientes para a sustentação da função especializada das células hipotalâmicas, e portanto (2) insuficiente também para a detecção de níveis de FSE apenas capazes de prevenir a

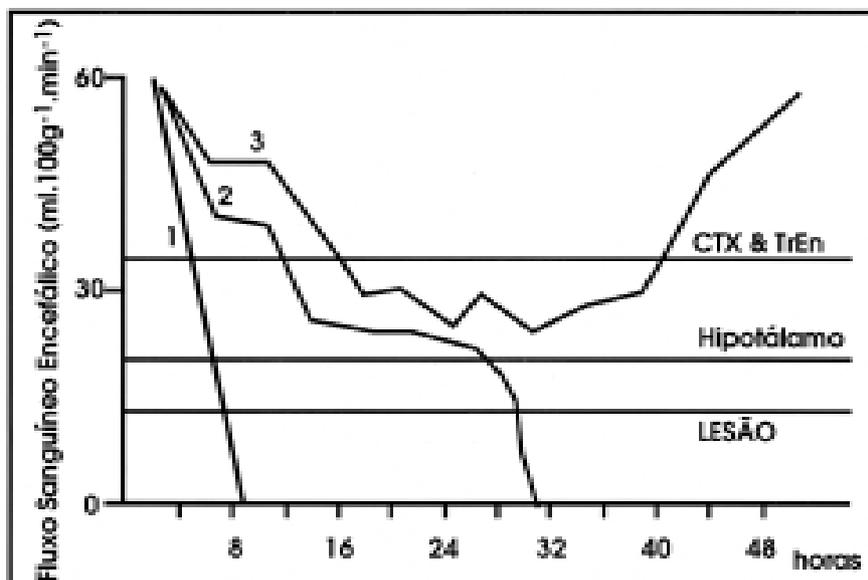
despolarização terminal de todas as células encefálicas, já que o limiar circulatório em que se despolarizam as células é comum a todas elas (porque dependente da inativação da mesma enzima – a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase) e necessariamente inferior àquele em que anula-se a sua função especializada; (3) o limiar circulatório de sustentação da função sináptica é superior ao da função secretora do hipotálamo, já que os pacientes envolvidos no estudo tinham suprimida a primeira, mas não a última, em face de um determinado déficit circulatório intracraniano. Essa possibilidade é fortemente indicada pelo fato de que o consumo normal de glicose pelo córtex cerebral (cuja atividade especializada é totalmente dependente da função sináptica) é muito superior ao do hipotálamo, que apresenta apenas a terça parte do consumo tecidual de glicose encontrado naquela estrutura<sup>21</sup>.

Há que salientar a conclusão dos próprios autores<sup>36</sup> em relação aos resultados alcançados: “Conseqüentemente, assumimos que uma circulação suficiente para impedir a necrose, mas insuficiente para ser demonstrada através da angiografia, encontra-se mantida.”

O relato de Kosteljanetz et al.<sup>22</sup>, que verificaram a persistência de imagens vasculares vertebrobasilares e durante vários dias através de angiografias seriadas em um paciente com o diagnóstico de morte encefálica firmado de acordo com os critérios clínicos vigentes, indica, adicionalmente, que mesmo carregado por um FSE já inferior a 35 ml.100g-1.min-1, o meio de contraste intravascular pode ainda propiciar a projeção de sombras suficientemente densas para que possam ser visualizadas as imagens dos vasos intracranianos no filme angiográfico. Tomados em seu conjunto, portanto, os dados de ambas as publicações<sup>22,36</sup> permitem compor o quadro apresentado na figura 1.

Como não se pode excluir que pacientes identificados como mortos pelos critérios clínicos encontrem-se de fato em G.I.P., há que analisar-se as conseqüências do teste da apnéia sobre o FSE desses pacientes. O teste da apnéia busca submeter o centro respiratório ao estímulo intenso provocado pela hipercapnia severa. Procura-se fazer com que o dióxido de carbono se acumule no sangue arterial, de forma que os níveis de pressão parcial desse gás atinjam pelo menos 60-65 mmHg. Afirma-se que esses níveis específicos representariam um estímulo capaz de fazer com que, infalivelmente, estando com a vitalidade preservada, o centro respiratório volte a movimentar o diafragma, ainda que transitória, parcial ou fragmentariamente.

Evidentemente, no entanto, o centro respiratório não pode responder a qualquer estímulo, por maior que seja a sua intensidade, se encontrar-se submetido a níveis



**FIGURA 1**

Evolução do fluxo sanguíneo encefálico ao longo de 2 dias de sobrevida em três casos hipotéticos de traumatismo cranioencefálico severo. De acordo com o conhecimento proporcionado pela “penumbra” isquêmica salientam-se as manifestações clínicas que ocorrem à medida que o nível circulatório torna-se primeiramente inferior ao mínimo necessário para manutenção das funções encefálicas dependentes da atividade sináptica (atividade do córtex cerebral e do tronco encefálico – CTX & TrEn) e, a seguir, insuficiente para manutenção das funções secretoras do hipotálamo. Ao contrário do que ocorre no caso 1, verifica-se (caso 2) que a situação de real irreversibilidade pode ser atingida somente após o decurso de um período muito superior às 6 horas propostas como observação prognóstica, consideradas suficientes para o anúncio da “morte encefálica”, e que a irreversibilidade pode não vir a instalar-se (caso 3), havendo tempo suficiente, mesmo assim, para que, com os critérios “diagnósticos” de morte encefálica satisfeitos, os órgãos vitais sejam retirados.

circulatórios próprios da penumbra isquêmica, ainda que nessa situação a vitalidade do tecido nervoso encontra-se preservada, pela simples razão de que também sua função é dependente da atividade sináptica. O centro respiratório somente poderia reassumir o controle diafragmático se o teste da apnéia paralelamente elevasse a pressão de perfusão do tecido nervoso.

No entanto, o efeito do teste sobre a pressão de perfusão é justamente o oposto, pois o teste pode tanto induzir aumento da pressão intracraniana como redução da pressão arterial, levando ao colapso irreversível da circulação intracraniana e, dessa forma, induzindo a lesão irreversível do encéfalo, a qual deveria pretensamente apenas diagnosticar. Reconhecendo-se o dióxido de carbono, como o mais eficiente modulador da vasomotricidade cerebral, verificou-se há longo tempo que a hipocarbúria reduz, ao passo que a hipercarbúria aumenta a pressão intracraniana através da redução e do aumento do calibre dos vasos sanguíneos intracranianos, respectivamente. A aplicação desses princípios tem feito com que se empregue a hiperventilação no

tratamento dos pacientes com hipertensão intracraniana de forma a manter-se a pressão parcial do dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) um pouco abaixo dos valores normais (35-45 mmHg), especificamente entre 25 e 30 mmHg. Espera-se que, com essa moderada redução da  $\text{PaCO}_2$ , o volume de sangue intracraniano seja predominantemente reduzido em relação ao fluxo sanguíneo encefálico – o qual viria de fato a elevar-se através da diminuição da pressão intracraniana resultante dessa manobra<sup>45</sup>. Muito embora seja verdade que a vasculatura encefálica de pacientes com traumatismo craniano e elevada pressão intracraniana não seja tão sensível às alterações da  $\text{PaCO}_2$  como são os vasos sanguíneos normais, alguma resposta persiste, mesmo em pacientes em coma profundo. Nesses pacientes, devido à reduzida complacência intracraniana, mesmo o menor aumento do volume sanguíneo cerebral pode resultar em severa piora da hipertensão intracraniana<sup>25,27,28</sup>.

Muitíssimo mais grave do que a exacerbação da hipertensão intracraniana determinada pelo teste da apnéia, revela-se a hipotensão arterial induzida em cerca

de 40% dos pacientes submetidos a esse procedimento<sup>19</sup>. Conforme se sabe há pelo menos 15 anos<sup>24,27</sup>, a hipotensão arterial tem conseqüências catastróficas e irreversíveis sobre pacientes portadores de hipertensão intracraniana, como, por exemplo, as vítimas de traumatismo craniano severo (condição que mais freqüentemente leva ao “diagnóstico” de morte encefálica no Brasil). Conforme dados levantados através do Traumatic Coma Data Bank, a simples ocorrência de um episódio isolado de hipotensão (pressão arterial sistólica < 90mmHg) pode elevar de 27% para 60% o percentual de pacientes com traumatismo craniano severo, que evoluem para a morte ou para o estado vegetativo persistente, elegendo-se por isso a prevenção da hipotensão, dentre todas as medidas terapêuticas voltadas para o benefício desses pacientes, como a medida mais fundamental, e provavelmente a conduta que, de forma isolada, responde pelo sucesso dos mais modernos protocolos adotados nos melhores centros internacionais no manejo desses pacientes<sup>8,9</sup>.

Ao contrário dos indivíduos normais e de alguns daqueles que apresentam hipertensão intracraniana secundária a outras causas, para os quais a pressão de perfusão encefálica (calculada pela diferença entre a pressão arterial média, que favorece o fluxo sangüíneo, e a pressão intracraniana, que se opõe a ele) necessária para sustentar o fluxo sangüíneo encefálico pode ser tão baixa quanto 40 mmHg, os pacientes portadores de traumatismo craniano severo necessitam de níveis de pressão de perfusão da ordem de 80 a 90 mmHg para sustentarem a circulação encefálica. Nesses casos mesmo reduções moderadas e breves da pressão de perfusão podem levar à isquemia cerebral catastrófica e permanente, a qual não pode ser revertida nem mesmo com o restabelecimento imediato dos níveis pressóricos normais ou indução de níveis supranormais de pressão de perfusão<sup>27</sup>. É possível que o colapso circulatório dê oportunidade ao estabelecimento de tensão superficial entre as faces luminais do endotélio.

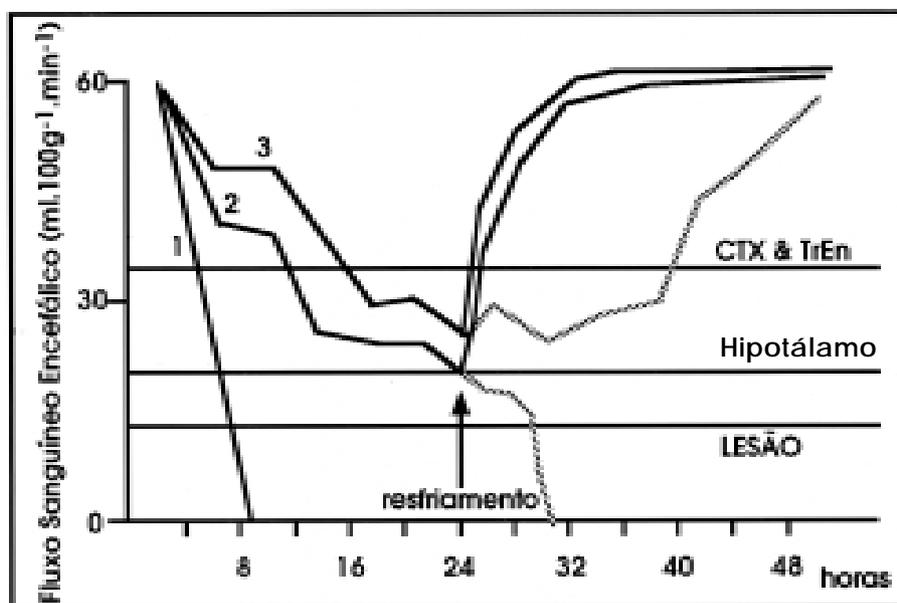
Os efeitos da hipotensão tornam-se ainda mais graves quando associados à hipóxia<sup>8,9</sup>, a qual também é determinada pelo teste da apnéia em cerca de 13% dos casos ( $PaO_2 < 70$  mmHg), mesmo sendo o teste aplicado conforme as medidas preventivas preconizadas, como a hiperoxigenação prévia e a “oxigenação passiva” aplicada durante o procedimento<sup>4,19,31,34</sup>.

Torna-se evidente, portanto, em virtude de os fundamentos básicos do tratamento das vítimas de traumatismo craniano severo passam a ser contrariados pelos efeitos colaterais irreversíveis do procedimento, que a aplicação do teste da apnéia representa, indiscutivelmente, o abandono das prioridades direcionadas

à preservação da vida do paciente. Como o diagnóstico de morte encefálica tem tido como única utilidade o aumento da disponibilidade de órgãos<sup>38</sup>, a sua aplicação sistemática acarreta responsabilidades inegáveis a quantos o preconizem ou adotem, que se tornam amplificadas pela associação dessas práticas à doação presumida. A ocorrência de hipotensão severa em 40% dos pacientes indica que, pelo menos, esse percentual pode ter a morte induzida por colapso irreversível da circulação intracraniana, e não apenas diagnosticada pelo procedimento, tornando destituída de significado, a execução subsequente de testes confirmatórios como a angiografia cerebral ou o EEG.

A comparação da evolução clínica dos casos submetidos ou não ao teste da apnéia traz evidências adicionais a essa asserção. Em contraposição ao percentual de 7% dos pacientes que não evoluem para a parada cardíaca quando não são submetidos ao teste, apesar de manterem-se em coma, apnéia e ausência dos reflexos cefálicos por 6 horas<sup>40</sup>, a execução do teste da apnéia eleva para 100% a ocorrência posterior de morte por parada cardíaca, sem no entanto, paradoxalmente, excluir qualquer paciente com o mesmo quadro clínico preliminar do “diagnóstico” de “morte encefálica”<sup>13,18,19,33</sup>. Em outras palavras, como esse procedimento “diagnóstico” não exclui a fração dos pacientes em coma que sem ele sobreviveriam, evidencia-se que de fato determina a morte em pelo menos 7% dos casos.

Por outro lado, a percepção dos efeitos catastróficos da hipotensão sobre o FSE desses pacientes escancara ainda mais a incoerência de afirmações anedóticas como “Nenhum dentre esses pacientes vem a recuperar-se”, freqüentemente ouvidas em defesa dos critérios diagnósticos em uso corrente. Evidentemente a progressão da hipertensão intracraniana leva à insuficiência hipotalâmica. Assim, condições resultantes dessa insuficiência, como o diabetes insípido, ao determinarem a deterioração das condições hemodinâmicas desses pacientes podem, da mesma forma como o teste da apnéia, induzir colapso irreversível da circulação intracraniana. Evidente se torna, portanto, que a perda da função encefálica leva à necrose do tecido nervoso, seqüencialmente, ficando destituída de sentido a asserção de que a perda da função neurológica demonstra morte. Portanto, estão morrendo, não mortos, e podem ser recuperados por uma abordagem terapêutica que contemple de forma realística as características fisiopatológicas dessa situação, tal como se propõe a seguir. Ademais, os defensores dessa afirmação anedótica, freqüentemente complementam-na, dizendo “Nenhum dentre esses pacientes vem a recuperar-se...quando os critérios diagnósticos são apropria-



**FIGURA 2**

Efeito da indução de hipotermia moderada (33°C) sobre o fluxo sanguíneo encefálico, interrompendo a evolução natural (demonstrada na figura 1) dos casos 2 e 3, 16 horas após o traumatismo craniano severo, conforme a metodologia aplicada por Metz et al., 1996 (ref. 26). Tal como ocorreria com o tratamento iniciado com 24 horas de sobrevida, nota-se que o caso nº 1 (já manifestando apnéia e perda dos reflexos cefálicos há cerca de 12 horas) não mais seria beneficiado pelo tratamento. Ao contrário, os casos 2 e 3 teriam suas recuperações viabilizada e antecipada, respectivamente, apesar de encontrarem-se com os mesmos sinais neurológicos apresentados pelo caso 1 há 8 (caso 2) e 12 horas (caso 3), por ocasião do início do resfriamento.

damente aplicados”. Colocam-se assim na constrangedora posição de socorrerem-se do próprio teste da apnéia, com todos os seus efeitos nocivos, para garantirem a irrecuperabilidade dos pacientes em coma.

O estudo recentemente publicado por Schwab et al.<sup>37</sup> em que os autores relatam os surpreendentes efeitos da hipotermia moderada (33°C) induzida em pacientes portadores de edema cerebral grave e hipertensão intracraniana, evoluindo com aprofundamento progressivo do coma, é extremamente pertinente para a questão da morte encefálica. Demonstra-se naquele estudo a imediata normalização da pressão intracraniana (ocorrendo concomitantemente ao processo de resfriamento, ainda antes de atingir-se a temperatura desejada) e, ao longo de poucas horas em que a temperatura é mantida naquele nível (33°C), a dramática involução do edema cerebral, documentada em tomografias sucessivas. Evidencia-se assim que a hipotermia moderada, induzida nesses pacientes é capaz de promover a imediata normalização da pressão de perfusão cerebral, constituindo-se, ao mesmo tempo, na única medida terapêutica até hoje reconhecida como capaz de fazer involuir o edema cerebral.

Em estudo recente, Metz et al.<sup>26</sup>, submeteram 10 pacientes com traumatismo craniano severo (caracterizado por um nível de coma inferior a 8 na escala de Glasgow; na realidade, sete dentre os 10 pacientes encontravam-se no nível 3, e 6 pacientes apresentavam supressão da reação pupilar à luz, por ocasião da admissão hospitalar) à hipotermia moderada (33°C) por 24 horas, iniciando o resfriamento após o decurso de uma média de 16 horas a partir da ocorrência do acidente causador. Como passaram-se 16 horas em média entre a admissão hospitalar e o início do resfriamento, é possível que ao longo desse período o estado neurológico de pelo menos alguns desses pacientes tivesse mesmo progredido no sentido de uma piora mais acentuada, vindo a ocorrer perda dos demais reflexos cefálicos.

Mesmo nessas condições, o tratamento determinou boa recuperação (definida pela capacidade de reassumir, após o decurso de 6 meses, as atividades desempenhadas anteriormente ao acidente – correspondendo ao índice 5 da escala de recuperação de Glasgow), em 7 pacientes (projetando-se um percentual de 70%). O percentual de boa recuperação projetado contrasta drasticamente com os pobres 7% verificados em pacientes nesse mesmo

estado, submetidos ao tratamento convencional, conforme dados originários do Traumatic Coma Data Bank<sup>15</sup>, ilustrado de forma eloqüente o altíssimo potencial terapêutico propiciado pelo tratamento hipotérmico nesses casos. Esses resultados, analisados sob o efeito redutor imediato da hipotermia na pressão intracraniana e no edema encefálico<sup>37</sup>, permite ilustrar-se o comportamento hipotético do FSE durante o tratamento (figura 2).

Além da hipotermia, a trombólise intra-arterial deve ser considerada em casos graves de obstrução da artéria basilar, que se apresentam em coma e dependentes da ventilação mecânica. Contrariando a evolução natural desses casos, que parecem cursar invariavelmente para a morte<sup>44</sup>, a trombólise pode salvar-lhes a vida, devolvendo-os à sociedade como cidadãos úteis. No Congresso da Academia Americana de Neurologia, ocorrido em abril de 1997 em Boston, Koberda et al.<sup>23</sup> relataram o caso de um paciente que, depois de permanecer em coma profundo, dependendo de ventilação mecânica e com ausência de todos os reflexos cefálicos por 6 horas, com oclusão da artéria basilar documentada angiograficamente, teve a recirculação daquele vaso restaurada pela administração intra-arterial de uroquinase, vindo a recuperar-se a ponto de voltar a andar e viver independentemente em sua residência. Certamente, não se pode classificar como uma atitude sensata a aplicação do teste da apnéia nesses casos, já que o agravamento da hipertensão intracraniana secundário à hipercarbia e a eventual ocorrência de hipotensão arterial poderiam selar definitivamente a morte por levarem ao colapso a circulação vertebro-basilar previamente apenas em parte reduzida, ou seja, mergulhada em um estado de **Penumbra Isquêmica Regional (R.I.P.)**.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Devido à caracterização da hipotermia como o mais poderoso agente neuroprotetor até o momento identificado<sup>2,6,12</sup>, as circunstâncias, que levaram à escolha da hipotermia como critério de exclusão do diagnóstico de morte encefálica por Beecher et al. em 1968<sup>3</sup>, merecem uma análise atenta. A hipotermia pode resultar de exposição a baixas temperaturas ambientais das vítimas de trauma craniano em coma, antes de serem resgatadas do local do acidente. Obviamente, a recuperação pode ocorrer devido ao efeito terapêutico da hipotermia, ou porque pode levar à depressão das funções neurológicas, mimetizando quadros mais graves de comprometimento encefálico. O forte efeito neuro-

protetor da hipotermia favorece a primeira hipótese, sem excluir a segunda. A Harvard Ad Hoc Committee aparentemente negligenciou a primeira opção por manter a atenção predominante ou exclusivamente voltada para as necessidades dos transplantes de órgãos, o que contribuiu para um atraso de 30 anos no reconhecimento do potencial terapêutico da hipotermia nessa situação.

A inativação reversível da função sináptica é claramente uma resposta intrínseca do tecido nervoso a níveis circulatórios situados entre 35 e 10-15 ml.100g-1.min-1, não podendo ser considerada um atributo exclusivo da zona mais externa da isquemia focal. Ademais, não há como imaginar-se que o fluxo sanguíneo cerebral, sob a constrição da hipertensão intracraniana secundária ao edema, possa reduzir-se a valores determinantes da despolarização terminal das células nervosas sem atravessar a faixa própria da zona de penumbra. A lenta evolução do edema cerebral, por outro lado, é quase certo que pacientes presumivelmente portadores de morte encefálica permaneçam por longo tempo nesse estado, sendo passíveis de recuperação pela adoção de medidas terapêuticas como a hipotermia. Uma situação similar pode ocorrer em nível regional, por obstrução parcial da artéria basilar, sendo comparavelmente revertida pela administração intra-arterial de agentes trombolíticos.

Muito embora possa-se aventar que são medidas terapêuticas agressivas ou arriscadas, não há justificativa ética para que não sejam implementadas. Ao contrário, a sua substituição por testes diagnósticos, destinados a identificar a morte, pode fazer no mínimo com que se perca a janela terapêutica em que essas medidas seriam efetivas, ou mesmo induzir ativamente o estado de irreversibilidade. Constituindo-se em uma matéria ética de importância máxima, a retirada de órgãos transplantáveis deve requerer tanto a exaustão dos recursos terapêuticos como a inquestionabilidade diagnóstica, requisitos que se encontram atropelados pelos procedimentos correntes.

Para maior segurança dos critérios diagnósticos de morte encefálica, a identificação de uma causa conhecida tem sido aconselhada<sup>42</sup>. Porém o progresso neurocientífico tem demonstrado que situações previamente consideradas como “causas conhecidas de morte” são com frequência consideradas erroneamente como tais. Por exemplo, em 1981, um postulado falso de que o tecido nervoso encontrar-se-ia irreversivelmente lesado após 3 a 5 minutos sem suprimento sanguíneo levou a President’s commission... a anunciar: “A completa cessação da circulação do cérebro adulto normotérmico é incompatível com a sobrevida. A documentação desse tempo de parada

circulatória é por si só evidência da morte de todo o encefalo.” Contrariando essa afirmativa, no entanto, estudos destinados a caracterizar o fenômeno da penumbra isquêmica demonstraram que o tecido nervoso somente atinge o estado de irreversibilidade sob temperatura normal após o decurso de cerca de 1 hora ou mais em despolarização terminal<sup>14</sup>. Ademais a hipotermia moderada induzida várias horas após dez minutos de isquemia global, desde que não seguida de hipertermia, revelou-se capaz de reduzir marcadamente a morte neuronal em todas as estruturas prosencefálicas estudadas<sup>10,11</sup>. Claramente, o *point of no return* tem sido repetidamente deslocado para mais além durante as últimas duas décadas tanto por estudos clínicos como experimentais.

O desenvolvimento da neurociência aplicada às necessidades clínicas, bem como a demanda pela prática médica fundamentada em evidências científicas deixam pouco espaço para a identificação da morte encefálica segundo a mecânica própria de prognóstico. Não há mais espaço para fundamentações anedóticas como “O diagnóstico de morte encefálica é clínico”<sup>42</sup>. Mais do que nunca, o diagnóstico de morte encefálica necessita enquadrar-se às demandas da ética e do desenvolvimento neurocientífico, devendo ser honestamente abandonado a sustentar-se sobre inverdades e sobre condutas que ferem os princípios mais básicos da conduta médica.

## Suporte financeiro

FAPESP, PRONEX e CNPq

## SUMMARY

### Bain Death

The first part of this text provides a brief historical overview of the literature data concerned with the criticism that has been addressed to the 30-year old clinical diagnosis of brain death, often omitted or neglected in most reviews on this subject. In the second part the author discusses the implications of the concept of ischemic penumbra for validation of diagnostic criteria of brain death. Novel pathophysiologic concepts are proposed, identified as Global and Regional Ischemic Penumbra. According to such hypothesis, all neurologic functions currently evaluated (consciousness, respiratory control and cephalic reflexes) are unquestionably dependent on synaptic activity, which is characteristically suppressed within the circulatory range of ischemic penumbra. As such levels of blood flow may be globally or regionally sustained as a consequence of sub-maximally increased intracranial hypertension or partial occlusion of the basilar artery, respectively, an unknown percentage of patients in coma, apnea and cephalic areflexia may not have brain damage irreversibly established. In such patients, severe arterial hypotension and hypercarbia-induced raise of intracranial pressure – both associated with apnea testing, may induce irreversible collapse of intracranial vessels. The therapeutic value of intra-arterial thrombolysis and moderate hypothermia as ethical and efficient alternatives to apnea testing is discussed.

## KEY WORDS

Brain death, ischemic penumbra, ischemia, intracranial hypertension, hypothermia, thrombolysis.

## Referências

1. Allen, N.; Burkholder, J.D.; Molinari, G.F.; Comiscioni, J. Clinical criteria of brain death. In: The NINCDS Collaborative Study of Brain Death. Bethesda, Md: National Institutes of Health: 77-147. NIH publication 81-2286, 1980.
2. Barone, F.C; Feuerstein, G.Z.; White, R.F. Brain cooling during complete focal ischemia provides complete neuroprotection. *Neurosci Biobehav Rev*, 21: 31-44, 1997.
3. Beecher, H.K.; Adams, R.D.; Barger, A.C.; Curran, W.J. et al. A definition of irreversible coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA*, 205: 85-88, 1968.
4. Benzel, E.C.; Gross, C.D.; Hadden, T.A.; Kesterson, L.; Landrieau, M.D. The apnea test for the determination of brain death. *Acta Naesthesiol Belg*, 71: 191-194, 1989.
5. Bergquist, E.; Bergström, K. Angiography in cerebral death. *Acta radiologica, Diagnosis*, 12: 283-288, 1972.
6. Buchan, A. Advances in cerebral ischemia: experimental approaches. *Neurol Clin*, 10: 49-61, 1992.
7. Bücheler, E.; Käufer, C.; Düx, A. Zerebrale Angiographie zur Bestimmung des Hirntodes. *Fortschr Röntgenstr*, 113: 278-296, 1970.
8. Chesnut, R.M. Avoidance of hypotension: conditio sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma*, 42: S4-S9, 1997.
9. Chesnut, R.M.; Marshall, S.B.; Piek, J. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl*, 59: 121-125, 1992.
10. Coimbra, C.; Drake, M.; Boris-Möller, F.; Wieloch, T. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug: evidences for chronic encephalopathic processes following ischemia. *Stroke*, 27: 1578-1585, 1996.
11. Coimbra, C.; Wieloch, T. Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia. *Acta Neuropathol*, 87: 325-331, 1994.
12. Colbourne F.; Sutherland, G.; Corbett, D. Postischemic hypothermia. A critical appraisal with implications for clinical treatment. *Mol Neurobiol*, 14: 171-201, 1997.
13. Ebata, T.; Watanabe, Y.; Amaha, K.; Hosaka, Y.; Tagaki, Y. Haemodynamic changes during the apnoea test for diagnosis of brain death. *Can J Anaesth*, 38: 436-440, 1991.
14. Fisher, M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke*, 28: 866-872, 1997.
15. Foulkes, M.A.; Eisemberg, H.M.; Jane, J.A. The Traumatic Coma Data Bank Research Group. *J Neurosurg*, 75(suppl): 8-13, 1991.
16. Giacomini, M. A change of heart and a change of mind? Technology and the redefinition of death in 1968. *Soc Sci Med*, 44: 1465-148, 1997.
17. Hill, D.J.; Munglani, R.; Sapsford, D. Hemodynamic responses to surgery in brain-dead organ donors. *Anaesthesia*, 49: 835-836, 1994.
18. Hung, T.; Chen, S.-T. Prognosis of deeply comatose patients on ventilators. *J Neurol Neurosurg*, 58: 75-80, 1995.
19. Jeret, J.S.; Benjamin, J.L. Risk of hypotension during apnea testing. *Arch Neurol*, 51: 595-599, 1994.
20. Jeret, J.S.; Benjamin, J.L. Resposta a Wijdicks, E.F.M. In Search for a safe apnea test in brain death: Is the procedure really more dangerous than we think? *Arch Neurol*, 52: 339, 1995.
21. Kennedy, C.; Sakurada, O.; Shinohara, M.; Jehle, J.; Sokoloff, L. Local cerebral glucose utilization in the normal conscious Macaque monkey. *Ann Neurol*, 4: 393-301, 1978.
22. Kosteljanetz, M.; Öhrström, J.K.; Skjöldt, S.; Teglbjærg, P.S. Clinical brain death with preserved cerebral arterial circulation. *Acta Neurol Scand*, 78: 418-471, 1988.

23. Koberda, J.L.; Clark, W.M.; Lutsep, H.; Nesbit, G. Successful clinical recovery and reversal of mid-basilar occlusion in clinically brain dead patient with intra-arterial urokinase (abstr). *Neurology*, 48(supp): A154, 1997.
24. Lewelt, W.; Jenkins, L.; Miller, J.D. Autoregulation of cerebral blood flow after experimental fluid percussion injury of the brain. *J Neurosurg*, 53: 500-511, 1980.
25. MacIver, I.N.; Frev, I.S.C.; Matheson, J.G. The role of respiratory insufficiency in the mortality of severe head injury. *Lancet*, 1: 390-393, 1958.
26. Metz, C.; Holzschuh, M.; Bein, T.; Woertgen, C. et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury and extracerebral effects. *J Neurosurg*, 85: 533-541, 1996.
27. Miller, J.D. Physiology of trauma. *Clin Neurosurg*, 29:103-130, 1982.
28. Miller, J.D.; Butterworth, J.F.; Gudeman, S.K.; Faulkner, J.E. et al. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg*, 54: 289-299, 1981.
29. Molinari, G.F. Brain death, irreversible coma, and words doctors use. *Neurology*, 32: 400-402, 1982.
30. Pennefather, S.H.; Dark, J.H.; Bullock, R.E. Hemodynamic responses to surgery in brain-dead organ donors. *Anaesthesia*, 48: 1034-1038, 1993.
31. Perel, A.; Berger, M.; Cotev, S. The use of continuous flow oxygen and PEEP during apnea in the diagnosis of brain death. *Arch Neurol*, 48: 1215-1216, 1991.
32. President's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Guidelines for the determination of death: report of the medical consultants on the diagnosis of death. *JAMA*, 246: 2184-2186, 1981.
33. Rowland, T.W.; Donnelly, J.H.; Jackson, A.H. Apnea documentation for determination of brain death in children. *Pediatrics*, 74: 505-508, 1984.
34. Schafer, J.A.; Caronna, J.J. Duration of apnea needed to confirm brain death. *Neurology*, 28: 661-666, 1978.
35. Shewmon, D.A. The probability of inevitability: the inherent impossibility of validating criteria for brain death or 'irreversibility' through clinical studies. *Stat Med*, 6: 535-553, 1987.
36. Schrader, H.; Krogness, K.; Aakvaag, A.; Sortland, O.; Purvis, K. Changes of pituitary hormones in brain death. *Acta Neurochir*, 52: 239-248, 1980.
37. Schwab, S.; Spranger, M.; Aschoff, A.; Steiner, T.; Hacke, W. Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology*, 48: 762-767, 1997.
38. Truog, R.D. Is it time to abandon brain death? *Hastings Center Report*, 27: 29-37, 1997.
39. Wagner, W.; Ungersböck, K.; Perneczky, A. Preserved cortical somatosensory evoked potentials in apnoeic coma with loss of brain-stem reflexes: case report. *J Neurol*, 240: 243-246, 1993.
40. Walker, A.E.; Diamond, E.I.; Mosely, J.I. The neuropathological findings in irreversible coma. *J Neuropathol Esp Neurol*, 34: 295-323, 1975.
41. Wetzel, R.C.; Setzer, N.; Stiff, J.L.; Rogers, M.C. Hemodynamic responses in brain dead organ donor patients. *Anesth Analg*, 64: 125-128, 1985.
42. Wijdicks, E.F.M. Determining brain death in adults. *Neurology*, 45: 1003-1011, 1995.
43. Wijdicks, E.F.M. In Search for a safe apnea test in brain death: Is the procedure really more dangerous than we think? *Arch Neurol*, 52: 338, 1995.
44. Wijdicks, E.F.M.; Scott, J.P. Outcome in patients with acute basilar artery occlusion requiring mechanical ventilation. *Stroke*, 27: 1301-1303, 1996.
45. Yoshihara, M.; Bandoh, K.; Marmarou, A. Cerebrovascular carbon dioxide reactivity assessed by intracranial pressure dynamics in severely head injured patients. *J Neurosurg*, 82: 386-393, 1995.

**Endereço para correspondência:**

Cicero Galli Coimbra  
Laboratório de Neurologia Experimental  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP  
Rua Botucatu, 862 – Ed. Leal Prado  
CEP 04023-900 São Paulo (SP)