

## DIRETRIZ PARA CONFIRMAÇÃO DE MORTE ENCEFÁLICA ATRAVÉS DA MEDICINA NUCLEAR

Autores: Maidane L C M Araujo<sup>1</sup>, Marcelo Tatit<sup>2</sup>, Lauro Wichert-Ana<sup>3</sup>, Cristina Matushita<sup>4</sup>, Bárbara J Amorim<sup>5</sup>

*1. Médica nuclear titulada pela SBMN/AMB, Tampa-EUA*

*2. Professor Associado do Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo-SP*

*3. Professor Associado do Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – USP*

*4. Diretora Científica da SBMN (2019-2022), Médica Nuclear responsável pelo Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Cérebro (Inscer) da PUC, Porto Alegre-RS*

*5. Coordenadora do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas-SP*

**Publicado em 2022**

### **Introdução:**

Morte encefálica é definida como a cessação total e irreversível de todas as funções cerebrais, inclusive as do tronco cerebral relacionadas a circulação e respiração. O seu diagnóstico é primariamente clínico e é importante para permitir a doação de órgãos para transplantes. Os estudos complementares são úteis para confirmação da morte encefálica, entretanto, não substituem os testes clínicos e devem mostrar de forma inequívoca a ausência de atividade elétrica ou metabólica cerebral ou a ausência de perfusão sanguínea cerebral.

A resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 2.173/2017 estabelece que os exames complementares para a constatação de morte encefálica deverão constatar, de forma inequívoca, a ausência de atividade circulatória, metabólica ou elétrica cerebral. A escolha do exame complementar utilizado deverá ser justificada em prontuário, considerando a situação clínica e a disponibilidade local. Os principais exames complementares recomendados são: angiografia cerebral, doppler transcraniano, eletroencefalograma, cintilografia ou SPECT cerebral. No que se refere a cintilografia ou SPECT cerebral, a resolução esclarece que os mesmos são indicados e realizados “segundo normas técnicas da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear”. Em 2017, o CFM solicitou que a SBMN escrevesse suas Diretrizes para Confirmação de Morte Encefálica, documento que serviu como base para a resolução vigente do CFM (2.173/2017).

Os principais exames da Medicina Nuclear empregados e abordados nesta diretriz são os relacionados à avaliação da atividade circulatória cerebral: a cintilografia de fluxo sanguíneo cerebral e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) de Perfusão Cerebral. O SPECT de Perfusão Cerebral com radiotraçadores específicos é preferível, pois é menos dependente da qualidade do *bolus* já que, além das imagens de fluxo sanguíneo, também se avalia a captação do traçador no parênquima cerebral. Além

disso, permite melhor visualização da perfusão das regiões posteriores encefálicas, o que não ocorre com a Cintilografia de Fluxo Sanguíneo Cerebral, usualmente realizada apenas na projeção anterior.

Na ausência do radiotraçador ECD para SPECT de perfusão cerebral, a avaliação de quadros neurológicos pode ser substituído pelo PET cerebral com [18F]FDG. O PET cerebral apresenta uma resolução espacial e sensibilidade superiores para estudos de neuroimagem. Este traçador tem se tornado atualmente mais disponível no Brasil, e com custo inferior ao do radiotraçador ECD importado. Apesar da superioridade teórica e de sua maior disponibilidade atual, não existem *guidelines* internacionais para o uso do PET cerebral com [18F]FDG na morte encefálica. A maioria dos *guidelines* disponíveis internacionalmente, eg. *Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI, EUA)*, *International Atomic Energy Agency (IAEA, Áustria)*, Canadá, Índia, Reino Unido, Austrália, não fazem menção ao PET cerebral. Somente um *guideline* da Bélgica (2001) menciona o PET com [18F]FDG. Alguns artigos mencionam o potencial do PET cerebral com [18F]FDG na morte encefálica, mas ressaltam a necessidade de estudos de validação. Existem pouquíssimos artigos publicados na literatura, sendo três relatos de caso e uma série de três casos (vide referências). Consideramos ser essencial ter uma validação robusta antes de recomendar o PET com [18F]FDG na pesquisa de morte encefálica. Isso porque pode haver nuances que desconhecemos, como por exemplo, efeitos de drogas depressoras como os barbitúricos. Sendo assim, não recomendamos no presente momento o uso rotineiro do PET com [18F]FDG cerebral na pesquisa de morte encefálica. Há relato recente de aplicação no país em dois casos, um deles em criança, na qual foi realizada a cintilografia de fluxo sanguíneo cerebral e a interpretação foi duvidosa. Devido a não disponibilidade do ECD, foi realizado PET com [18F]FDG cerebral e, em ambos os casos o PET confirmou de maneira muito clara a ausência de metabolismo glicolítico, inferindo a ausência de fluxo sanguíneo. Deixamos então como sugestão futura um trabalho científico com a comparação da cintilografia de fluxo sanguíneo cerebral com o PET FDG cerebral.

### **Indicação:**

Confirmação e documentação de morte encefálica em adultos e em crianças a partir de 1 mês de idade, após dois exames clínicos que confirmem coma não perceptivo e ausência de função do tronco encefálico.

Para crianças com idade inferior a 30 dias e crianças prematuras, não existem dados suficientes na literatura quanto a realização/escolha do exame complementar. Um *guideline* internacional atualizado em 2011 sugere que para crianças de até 30 dias, tanto EEG quanto cintilografia cerebral apresentam baixa sensibilidade, mas que a cintilografia parece um pouco superior.

**IMPORTANTE:** Em crianças lactentes, especialmente com fontanelas abertas e/ou suturas patentes, na encefalopatia hipóxico-isquêmica ou após craniotomias descompressivas, pode ocorrer persistência de fluxo sanguíneo intracraniano, mesmo na presença de morte encefálica, podendo levar a um estudo “falso-negativo” (vide resolução do CFM nº 2.173/2017).

Nesse contexto alguns autores sugerem dois padrões de morte encefálica: um mais comum, associado com aumento da pressão intracraniana. Nesse padrão, se a pressão intracraniana for compensada ou reduzida temporariamente, por redução no edema por exemplo, poderia ocorrer um estudo falso negativo (estudo normal). Essa situação pode ocorrer em crianças com fontanelas abertas ou calotas cranianas flexíveis. Outras causas que também poderiam levar a uma redução na pressão intracraniana seriam fraturas pós-traumáticas e shunt ventrículo-peritoneal. No segundo padrão de morte encefálica ocorreria o não funcionamento das células cerebrais, mas sem o aumento da pressão. Essa situação é menos comum, e nestes casos, uma modalidade de imagem que avalia apenas o fluxo cerebral poderia ser falsamente interpretado como negativa. Nesses casos, traçadores que exibam a perfusão cerebral como o [Tc99m]Tc-ECD poderiam ser mais acurados. Entretanto, são necessárias mais pesquisas sobre este tema.

**Informações pertinentes à realização do procedimento:**

- Verificar e anotar em anamnese a ocorrência de trauma crânioencefálico (TCE), infecção ou isquemia no sistema nervoso central (SNC), que podem prejudicar a interpretação das imagens;
- Verificar se os dois exames clínicos obrigatórios indicando morte encefálica foram realizados;
- Certificar-se de que o paciente esteja bem posicionado, com a cabeça simetricamente alinhada no eixo longitudinal, assegurando que o fluxo sanguíneo seja analisado igualmente em ambos os hemisférios cerebrais;
- Verificar se o paciente está em uso de barbitúricos, que podem diminuir o fluxo sanguíneo cerebral se utilizados em altas doses.

**Preparo do paciente:**

- O paciente com suspeita de morte encefálica apresenta-se em vigência de drogas hemodinâmicas e em ventilação mecânica. Sempre se deve checar a viabilidade de transporte desse paciente até o serviço de Medicina Nuclear pesando-se riscos e benefícios. É recomendável que o paciente esteja acompanhado no serviço de Medicina Nuclear pelo médico clínico e enfermeiro especializado. Além disso, a sala de exame deve estar preparada para recebê-lo com acesso a oxigênio e espaço físico para acomodação dos equipamentos como bomba de infusão, tubo de oxigênio, etc.
- O paciente deve estar com acesso a uma veia periférica de bom calibre para o estudo de fluxo sanguíneo cerebral.
- O uso do torniquete na cabeça (acima das sobrancelhas, orelhas e proeminência occipital) ajuda a reduzir o fluxo sanguíneo do escalpe que poderia eventualmente ser confundido com fluxo sanguíneo cerebral. Seu uso não é obrigatório e não deve ser utilizado em casos de TCE por risco de agravar a lesão, mas é recomendável que se use principalmente na Cintilografia de Fluxo Sanguíneo Cerebral em que não se administra traçadores específicos para o tecido cerebral.

**Radiotraçadores:**

É recomendado que seja dada preferência ao SPECT de Perfusão Cerebral com agentes cerebrais específicos, sempre que possível:

- Cintilografia de Fluxo Sanguíneo Cerebral: na ausência de radiotraçadores específicos para o tecido cerebral, recomenda-se o uso do [Tc99m]Tc-DTPA (diethylenetriamine penta-acetic acid).

Obs.: Sugerimos evitar o uso de [Tc99m]Tc-Per tecnato pois ele é fisiologicamente secretado pelo plexo coroide, o que pode dificultar a interpretação.

- SPECT de Perfusão Cerebral: radiotraçadores específicos para o tecido cerebral como o [Tc99m]Tc-ECD (ethyl cysteinate dimmer) e [Tc99m]Tc-HMPAO (hexamethyl propylene amine oxime), que são lipofílicos e distribuem-se no parênquima encefálico proporcionalmente ao fluxo sanguíneo cerebral regional.

**Marcação e controle de qualidade:** deve ser sempre realizado, de acordo com as normas do fabricante. Quando empregados radiotraçadores específicos para o tecido cerebral, a eficiência de marcação deve ser maior que 90% e recomenda-se a utilização do radiotraçador em intervalo máximo de 30 minutos após sua marcação e controle. A interpretação do estudo pode ser comprometida com a baixa marcação, uma vez que neste caso pode não haver captação pelo cérebro no estudo de perfusão cerebral mesmo que não apresente morte encefálica, gerando estudo falso-positivo. Nestas situações, as imagens de fluxo sanguíneo auxiliam na interpretação.

**Atividade do adulto:** 740 a 1110 MBq (20 a 30 mCi) tanto para o traçador de fluxo sanguíneo como para os específicos para tecido cerebral.

**Atividade Pediátrica:** 11,1 MBq/kg (0,3 mCi/kg), mínimo de 185 MBq (5 mCi)

**Administração:** administrado em veia periférica de bom calibre, em *bolus*.

Obs.: Importante o preparo do radiotraçador em um pequeno volume para garantir a qualidade do *bolus* de injeção.

**Aquisição:**

- Posicionamento do paciente (ambos os estudos): decúbito dorsal horizontal, com a cabeça alinhada (não lateralizada).
- Quando possível, garrotar a cabeça acima dos olhos, conforme mencionado em Preparo do Paciente.
- Energia: janela de 15% em 140 keV

1. Cintilografia de Fluxo Sanguíneo Cerebral

- Colimador: *Low Energy All Purpose* (LEAP)

Fluxo sanguíneo na projeção anterior (se gama câmera de dois detectores, realizar fluxo nas projeções anterior e posterior: imagens sequenciais a cada 2 segundos por pelo menos 1 minuto) - Matriz 128 x 128

- *Zoom*: variável; sugestão 1.8

Imagens planas nas projeções anterior, posterior e laterais de cabeça após 5 minutos. - Matriz: 256 x 256

- Contagens: 500.000 contagens

2. SPECT de Perfusão Cerebral

- Colimador: baixa energia com alta resolução (LEHR)
- Fazer inicialmente uma fase de fluxo sanguíneo, que poderá ajudar na interpretação. Idem ao descrito na Cintilografia de Fluxo Sanguíneo Cerebral.

- A partir de 20 minutos da injeção, realizar imagens estáticas anterior, posterior e laterais, e SPECT. Obs.: As imagens de SPECT são as ideais por proporcionar melhor visualização de todo o cérebro. Entretanto, ela pode não ser factível devido a todos os equipamentos ligados ao paciente. Caso não possa ser realizada, fazer imagens planas nas projeções anterior, posterior e pelo menos uma lateral para visualizar a fossa posterior. Em nossa experiência, temos conseguido sempre realizar as imagens de SPECT apesar dos equipamentos ligados ao paciente.

Imagens planas: projeções anterior, posterior e laterais de cabeça.

- Matriz: 256 x 256
- Contagens: 500.000 contagens

Imagens tomográficas (SPECT)

- Detectores: múltiplos detectores são preferíveis, mas também é possível realizar boas imagens com apenas um detector
- Matriz: 128 x 128
- Uma imagem a cada 6 graus, 30 segundos por imagem

## **Análise e Interpretação:**

- A Cintilografia de Fluxo Sanguíneo Cerebral e o SPECT de Perfusão Cerebral podem ser usados para confirmar a morte encefálica e não diagnosticar.
- Dar preferência à visualização das imagens no computador a imagens por fotos.

### **1. Cintilografia de Fluxo Sanguíneo Cerebral:**

- Analisar as imagens de fluxo sanguíneo preferencialmente na projeção anterior. A imagem deve ser realizada com a cabeça alinhada (não lateralizada) bem posicionada para permitir uma comparação entre os lados direito e esquerdo. O fluxo deve ser observado do nível das carótidas até o vértex do crânio. Na posição anterior deve-se procurar pelo chamado “tridente”: as artérias cerebrais médias vão da linha média até a porção lateral do crânio e as artérias cerebrais anteriores aparecem na linha média como um único vaso.
- Na morte encefálica o fluxo sanguíneo intracraniano está completamente ausente. Pode haver o chamado *hot nose*: aumento focal da atividade na região da nasofaringe devido a um aumento da pressão intracraniana levando a um *shunt* sanguíneo das carótidas internas para o sistema das carótidas externas.
- É necessário cuidado para diferenciar a circulação da artéria carótida externa no couro cabeludo (*scalp*) da circulação da carótida interna no cérebro. O uso de garrote supraorbitário, conforme mencionado no preparo e aquisição, pode facilitar a análise impedindo a circulação da artéria carótida externa no couro cabeludo.
- Em indivíduos saudáveis, o seio sagital superior é observado na fase venosa do fluxo sanguíneo. Nos pacientes com morte encefálica uma discreta atividade pode ser observada nesta região, proveniente do couro cabeludo.
- Em pacientes com traumatismo craniano, pode haver fluxo sanguíneo aumentado nas lesões do couro cabeludo e calota craniana, podendo ser confundido com fluxo sanguíneo cerebral.
- O [Tc99m]Tc-Per tecneta é fisiologicamente secretado pelo plexo coroide, devendo ser lembrado no momento da interpretação.

### **2. SPECT de Perfusão Cerebral com radiotraçadores específicos:**

- Imagens planas tardias ou SPECT. Sempre antes de analisar as imagens de SPECT, deve-se olhar a aquisição em cine para confirmar se todas as projeções foram adquiridas, que não houve movimentação significativa, e avaliar a relação alvo-atividade de fundo. Deve-se dar preferência para a escala de cinza, ao invés das coloridas, devido à sua maior sensibilidade em condições de baixa atividade.
- No exame positivo para morte encefálica, ocorre ausência completa de captação cerebral do radiotraçador. Deve-se verificar se não há captação em todo o cérebro incluindo os hemisférios cerebrais bilateralmente, os hemisférios cerebelares e o tronco cerebral. Se forem adquiridas apenas imagens planas deve-se realizar no mínimo as projeções anterior e posterior e pelo menos uma projeção lateral para a análise da fossa posterior.
- O sinal do *hot nose* também pode estar presente neste estudo nas imagens de fluxo sanguíneo, imagens estáticas e imagens tomográficas (SPECT).
- Importante realizar e garantir o controle de qualidade do radiotraçador, pois a baixa eficiência de marcação pode reduzir a captação cerebral.

### **Recomendações para o laudo:**

Descrever de forma clara os possíveis padrões encontrados, em descrições como as que se seguem:

- Não há evidências de fluxo sanguíneo cerebral e cerebelar.
- Fluxo sanguíneo cerebral normal.
- Fluxo sanguíneo cerebral presente, apesar de anormal (descrever áreas de presença e ausência do fluxo).
- Caso sejam utilizados radiotraçadores específicos de perfusão cerebral, relatar especificamente o padrão de perfusão para fossa posterior e tronco cerebral.

Obs.: Se houver dúvida quanto ao estudo, o mesmo pode ser repetido em intervalo de 24 horas ou optado por outro método confirmatório.

### **Referências Bibliográficas:**

1. Donohoe KJ. et al "SNM Practice Guideline for Brain Death Scintigraphy 2.0." Journal of Nuclear Medicine Technology 40.3 (2012): 198-203. Web. 20 Sept2022.
2. Bennett P. & Oza D. (ed.). Diagnostic Imaging: Nuclear Medicine. In: Section 2: Central Nervous System: Vascular/Brain Death. Elsevier, 1ª ed., 2016.
3. Zuckier LS. Radionuclide Evaluation of brain death in the post-McMath Era. J Nucl Med 2016;57:1560-1568.
4. Resolução CFM nº 2.173/2017. Disponível em:  
<<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2017/2173>>. Acesso em: 20 de maio de 2022.
5. Kramer AH. Ancillary testing in brain death. Semin Neurol. 2015 Apr;35(2):125-38. T Momose.; J Nishikawa.; T Watanabe.; T Ohtake.; Y Sasaki.; M Sasaki.; K Mii. Kaku Igaku. Clinical application of 18F-FDG PET in patients with brain death. 1992 Sep; 29 (9): 1139-42.
6. Pedersen MA.; Fangel SJ.; Nielsen E.; Borghammer P.; Vendelbo MH. Absent 18 F-FDG Uptake in the Brain - Unsuspected Brain Death. Clinical Nuclear Medicine. 2020 October; Vol 45, Number 10.
7. Meyer, MA. Evaluating brain death with positron emission tomography: case report on dynamic imaging of 18-F -fluorodeoxyglucose activity after intravenous bolus injection. J Neuroimaging. 1996 Apr;6(2): 117-9.
8. Ozdemir S.; Yusuf Z. Tan.; Fulya K. Ozturk.; Fatih Battal. Confirmation of Brain Death with Positron Emission Tomography. J Pediatr Intensive Care. 2020; 9: 51-53.
9. Vander Borgh T, Laloux P, Maes A, Salmon E, Goethals I, Goldman S; Belgian Society for Nuclear Medicine. Guidelines for brain radionuclide imaging. Perfusion single photon computed tomography (SPECT) using Tc-99m radiopharmaceuticals and brain metabolism positron emission tomography (PET) using F-18 fluorodeoxyglucose. The Belgian Society for Nuclear Medicine. Acta Neurol Belg.

2001 Dec;101(4):196-209.

10. Brain Imaging: A Technologist's Guide. EANM 2015, disponível em [https://www.eanm.org/publications/technologists-guide/brain-imaging/techguide\\_brainimaging/](https://www.eanm.org/publications/technologists-guide/brain-imaging/techguide_brainimaging/)

11. Nuclear Medicine, Clinician decision support, Assessment of brain death. EANM, disponível em <https://www.nucmed-cds.app/#!/startscreen>, acessado em 24 de julho de 2022.

12. Salmon E, Bernard Ir C, Hustinx R. Pitfalls and Limitations of PET/CT in Brain Imaging Semin Nucl Med. 2015 Nov;45(6):541-51. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2015.03.008.

13. Blacklock JB, Oldfield EH, Di Chiro G, Tran D, Theodore W, Wright DC, Larson SM. Effect of barbiturate coma on glucose utilization in normal brain versus gliomas. Positron emission tomography studies. J Neurosurg. 1987 Jul;67(1):71-5. doi: 10.3171/jns.1987.67.1.0071. PMID: 3496428.

14. Sinha P, Conrad GR. Scintigraphy in the confirmation of brain death: Indian context. Indian J Nucl Med. 2012 Jan;27(1):1-4. doi: 10.4103/0972-3919.108818. PMID: 23599589; PMCID: PMC3628253.

15. Nakagawa TA; Ashwal S; Mathur M; Mysore M; Guidelines for the Determination of Brain Death in Infants and Children: An Update of the 1987 Task Force Recommendations. Pediatrics (2011) 128 (3): e720–e740.

16. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. JAMA. 2020;324(11):1078-1097. doi:10.1001/jama.2020.11586

17. Vicenzini E, Pulitano P, Cicchetti R, Randi F, Papov P, Spadetta G, Sirimarco G, Ricciardi M, C, Di Piero V, Lenzi G, L, Mecarelli O: Transcranial Doppler for Brain Death in Infants: The Role of the Fontanelles. Eur Neurol 2010;63:164-169. doi: 10.1159/000286232

18. Vali, R., Shamma, A. (2016). Pediatric Nuclear Medicine in Acute Clinical Setting. In: Mansi, L., Lopci, E., Cuccurullo, V., Chiti, A. (eds) Clinical Nuclear Medicine in Pediatrics. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-21371-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-21371-2_5)

19. Pasquotto J, Ribeiro FPG, Tobar N, Bertelli MA, Santos AO, Etchebehere E, Almeida LS, Souza TF, Ramos, CD, Amorim BJ. Relato de dois casos de pesquisa de morte encefálica com PET/CT com FDG. Trabalho apresentado no CBMN 2022.