



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2021 – PARECER CFM nº 15/2021

INTERESSADO:	V.F.R.
ASSUNTO:	Dosagem sérica de fenobarbital para abertura de protocolo de Morte Encefálica.
RELATOR:	Cons. Hideraldo Luis Souza Cabeça

EMENTA: Avaliação da indicação da dosagem sérica de fenobarbital para abertura de protocolo de Morte Encefálica.

DA CONSULTA

A consulente destaca fatores referentes às drogas depressoras do sistema nervoso central, destacando o uso de fenobarbital e o diagnóstico de morte encefálica (ME), e extraio:

1. Quando utilizado em doses terapêuticas usuais (impregnação e/ou manutenção), independentemente da via de administração, torna-se dispensável a sua dosagem sérica antes da abertura do protocolo de morte encefálica, tendo em vista que não seria capaz de provocar coma não perceptivo e ausência de reflexos de tronco cerebral e, portanto, não iria interferir nos procedimentos de determinação de ME, como consta na resolução CFM nº 2.173/2017.

2. Considerando os valores de referência de doses usuais terapêuticas (UpToDate; Phenobarbital: Drug Information; disponível em https://www.uptodate.com/contents/phenobarbital-drug-information?search=fenobarbital&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1. Acesso em: 23 maio 2021):

Adulto:

- Dose de impregnação: 20 mg/kg; se necessário, repetir após 10 minutos dose adicional de 5 a 10 mg/kg;*
- Manutenção: 50 a 100 mg de 2 a 3 vezes ao dia.*

Bebês, crianças e adolescentes:

- Impregnação: 15 a 20 mg/kg; se necessário, repetir após 10 minutos dose inicial de 5 a 10 mg/kg;*
- Manutenção: 3 a 6 mg/kg/dia.*



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Pergunta-se: Há pertinência na utilização, em crianças e adultos, do valor de 4 mg/kg/d (administração parenteral; enteral; intramuscular) como valor de corte para a indicação de dosagem sérica de fenobarbital antes da abertura de protocolo de ME?

3. Quando utilizado em dose usual terapêutica em vigência de insuficiência renal ou hepática, haveria necessidade de dosagem sérica de fenobarbital antes da abertura do protocolo de ME?

Justificativa: Adequada interpretação da Resolução CFM nº 2.173/2017, evitando dosagens séricas de fenobarbital e consequente morosidade na abertura e conclusão do protocolo de morte encefálica.

I – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Considerando os aspectos biológicos, fisiológicos, neurológicos, metabólicos, endócrinos, hemodinâmicos e éticos, entre outros, o diagnóstico de morte encefálica define que o indivíduo está morto no seu contexto mais amplo. Alguns órgãos podem se manter temporariamente viáveis, em função do suporte tecnológico ofertado. Entretanto, o cérebro, órgão central da homeostasia orgânica e responsável pela identidade do indivíduo, está danificado de forma irreversível. Por essa razão, o médico tem obrigação ética, moral e legal de constatar e documentar de forma segura e inquestionável essa condição tão logo se apresente.

As recomendações e legislações dos vários países para determinação de morte encefálica partem de um mesmo conceito, mas apresentam variações na sua constatação, tais como: número de exames clínicos necessários; qualificação dos médicos habilitados para realizá-los; intervalo entre os exames clínicos; obrigatoriedade ou não de realizar exames subsidiários; entre outros. Nesse contexto, deve-se ressaltar que a Resolução CFM nº 2.173/2017, que normatiza a determinação de morte encefálica no Brasil, constitui-se como uma das mais conservadoras e seguras. Dentre os marcos de segurança dessa resolução, destacam-se: a) requerer dois exames clínicos realizados por médicos diferentes, com treinamento e habilitação específicos para tal fim; b) definir de forma objetiva os pré-requisitos para abertura de protocolo; c) requerer de forma compulsória a realização de exames complementares (subsidiários), com critérios definidos em cada tipo de exame para comprovar morte encefálica; d) publicar em seu anexo detalhamento e orientações para situações específicas (ou marginais) que podem causar confusão na utilização dos critérios para determinação de morte encefálica, como no caso do uso prévio de fármacos depressores do sistema nervoso central. Essas situações específicas foram definidas a partir de dados da literatura e recomendações constantes em normas e legislações de outros países.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

II – DO FENOBARBITAL E A RESOLUÇÃO CFM nº 2.173/2017: CONSIDERAÇÕES

O fenobarbital reduz a excitabilidade neuronal, por meio de um efeito inibitório nos receptores de glutamato, além de bloquear os canais de cálcio de alta voltagem pela ligação ao receptor GABA A, prolongando o tempo de abertura do canal de cloreto. Apresenta eliminação renal de 30% e metabolização hepática de 70%. É absorvido e redistribuído lentamente, o que contribui para uma vida média longa, de aproximadamente 90 horas.

A dose terapêutica do fenobarbital muda conforme a idade e a via de administração, variando de 2 a 10 mg/kg/dia por via oral a 20 mg/kg em bolus EV. Usualmente a dose máxima utilizada por via oral em adultos é de 300 mg/dia. Quando utilizado nessas doses terapêuticas, o nível sérico usual é de 10 a 40 mcg/mL. Nos casos de ingestão fatal, que ocorreram por depressão respiratória, hipotensão e coma, as doses foram de 2 a 10 gramas, com um nível sérico entre 40 e 80 mcg/mL.

Lee et al. (2006) descrevem 3 crianças, de 3 a 7 anos de idade, com encefalite viral e estado de mal não convulsivo refratário, que foram tratadas com altas doses de fenobarbital, de até 80 mg/kg/dia, atingindo níveis séricos de 665 a 1.249 mol/L, com moderados efeitos adversos.

Em situações de morte encefálica, vários fatores podem alterar a metabolização e eliminação do fenobarbital, tais como interações medicamentosas, hipotermia, hipometabolismo, perfusão tecidual reduzida e idade, podendo ocasionar um efeito mais acentuado e prolongado, particularmente na presença de graus variados de disfunção hepática e renal.

A Resolução CFM nº 2.173/2017, estabelece no artigo 2º a obrigatoriedade da realização de um exame complementar que comprove ausência de atividade encefálica e, no artigo 5º, que o exame complementar deve comprovar de forma inequívoca uma das seguintes condições: a) ausência de perfusão sanguínea encefálica; b) ausência de atividade metabólica encefálica; ou c) ausência de atividade elétrica encefálica.

O fenobarbital pode deprimir de forma significativa a atividade elétrica cerebral no EEG e causar um coma profundo (usualmente com preservação dos reflexos pupilares e dos potenciais cerebrais evocados e de tronco encefálico), mas apenas em doses ultraelevadas, como observado por Lee et al. (2006).

Portanto, o estabelecido no Item 3 – Fármacos com Ação Depressora do Sistema Nervoso Central (FDSNC) e Bloqueadores Neuromusculares (BNM) dos Pré-Requisitos do Manual de Procedimentos para Determinação da Morte Encefálica (Anexo I) resolve com segurança essas dúvidas.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Nele está definido que, quando o fenobarbital foi utilizado em doses terapêuticas usuais, os procedimentos de determinação da Morte Encefálica (DME) devem ser realizados na forma rotineira.

Caso o fenobarbital tenha sido utilizado de forma endovenosa, em altas doses e por vários dias, em um paciente sem insuficiência hepática e renal e/ou hipotermia terapêutica, seria necessário aguardar um tempo de 3 a 5 meias vidas (em torno de 500 hs). Esse tempo pode ser abreviado caso o nível sérico de fenobarbital esteja abaixo de 80 mcg/mL e/ou seja constatada a ausência de fluxo sanguíneo cerebral na Angiografia, Cintilografia/SPECT ou Doppler Transcraniano Cerebrais em um paciente que atenda aos outros pré-requisitos para a DME.

Quando o fenobarbital foi utilizado em doses elevadas, na presença de insuficiência hepática ou renal graves, hipotermia terapêutica, suspeita de intoxicação por uso em doses elevadas, ou por metabolização/eliminação comprometida, não é possível prever a influência do fenobarbital no quadro clínico. Nessa situação deverá ser feita uma revisão criteriosa dessas intercorrências e da dose total de fenobarbital utilizada. Caso persista a suspeita de que o fenobarbital possa ser a principal causa do quadro, deverá ser seguida a conduta descrita anteriormente (nível sérico e exame complementar para determinar ausência de fluxo sanguíneo cerebral).

III – DAS RESPOSTAS

1) Quando utilizado em doses terapêuticas usuais (impregnação e/ou manutenção), independentemente da via de administração, torna-se dispensável a sua dosagem sérica antes da abertura do protocolo de morte encefálica, tendo em vista que não seria capaz de provocar coma não perceptivo e ausência de reflexos de tronco cerebral e, portanto, não iria interferir nos procedimentos de determinação de ME, como consta na resolução CFM nº 2.173/2017.

Nesse ponto em particular, a Resolução CFM nº 2.173/2017 reitera e transcreve o que é referido em várias recomendações internacionais quando é discutida a possível interação de doses terapêuticas de sedo-analgesia e anticonvulsivantes (ex.: barbitúricos) no exame clínico de pacientes para determinação de Morte Encefálica. É consenso que pacientes recebendo doses terapêuticas recomendadas de anticonvulsivantes (incluindo fenobarbital), sedativos e analgésicos SEM falência hepática e/ou renal associada, NÃO teriam alterações significativas no exame clínico para determinação de Morte Encefálica que pudessem ser atribuídas a esses fármacos. Nesse caso, não haveria obrigatoriedade de dosagem sérica do fármaco ou aumento no tempo de observação prévio ao exame clínico.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

2) Considerando os valores de doses usuais terapêuticas [...], há pertinência na utilização, em crianças e adultos, do valor de 4 mg/kg/d (administração parenteral; enteral; intramuscular) como valor de corte para a indicação de dosagem sérica de fenobarbital antes da abertura de protocolo de ME?

Considerando a dose recomendada de manutenção de fenobarbital para crianças (até 40 kg) como de aproximadamente 4 mg/kg/dia e sem qualquer outro fator que prolongue sua meia vida (insuficiência hepática, insuficiência renal), entende-se que não seria necessária a realização de dosagem sérica previamente ao exame clínico. Entretanto, sendo identificado o uso de doses maiores e/ou algum fator relevante que influencie a metabolização e excreção do fenobarbital, seria recomendável a dosagem sérica antes de prosseguir na determinação.

3) Quando utilizado em dose usual terapêutica em vigência de insuficiência renal ou hepática, haveria necessidade de dosagem sérica de fenobarbital antes da abertura do Protocolo de ME?

Como referido anteriormente, ao identificar algum fator que impossibilite de forma significativa a metabolização (ex.: Insuficiência hepática) ou a excreção (ex.: insuficiência renal) de barbitúricos, mesmo que venha recebendo doses recomendadas, é recomendável que se afaste o possível efeito que cause confusão no exame clínico. Para tal fim, se impõe a dosagem dos níveis séricos.

Novamente destaca-se que a Resolução CFM nº 2.173/2017 requer de modo compulsório a realização de exames subsidiários para definir o diagnóstico de morte encefálica, o que garante maior segurança nesses casos com situações marginais.

Brasília, DF, 4 de novembro de 2021.

Este é o parecer, s.m.j.

HIDERALDO LUIS SOUZA CABEÇA

Conselheiro parecerista



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Lewis, Cassaundra B., and Ninos Adams. 2020. "Phenobarbital." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
2. Spinello, Irene M. 2013. "Brain Death Determination." *Journal of Intensive Care Medicine*, November. <https://doi.org/10.1177/0885066613511053>.
3. Westphal, Glauco Adrieno, Valter Duro Garcia, Rafael Lisboa de Souza, Cristiano Augusto Franke, Kalinca Daberkow Vieira, Viviane Renata Zaclikevis Birckholz, Miriam Cristine Machado, et al. 2016. "Guidelines for the Assessment and Acceptance of Potential Brain-Dead Organ Donors." *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 28 (3): 220–55.
4. Wijdicks, Eelco F. M., and Alejandro A. Rabinstein. 2011. "Critical Care Neurology: Five New Things." *Neurology. Clinical Practice* 1 (1): 34–40.
5. Nelson, E., J. R. Powell, K. Conrad, K. Likes, J. Byers, S. Baker, and D. Perrier. 1982. "Phenobarbital Pharmacokinetics and Bioavailability in Adults." *Journal of Clinical Pharmacology* 22 (2-3): 141–48.
6. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:1911–1918.
7. Shemie SD, Hornby L, Baker A, et al. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med* 2014;40:788–797.
8. Jennett B. Brain stem death defines death in law. *BMJ* 1999; 318 (June 26th); 1754-55.
9. DiSilvestro R. Irreversible Shmirreversible, *The American Journal of Bioethics* 2014; 14:8, 26-28.
10. Leier B. Beyond the Essence of Death, *The American Journal of Bioethics* 2014; 14:8, 24-25,
11. Peterson A, Norton L, Naci L, Adrian M. Toward a Science of Brain Death, *The American Journal of Bioethics* 2014; 14:8, 29-31
12. Swinburn JMA, Ali SM, Banerjee DJ et al. Discontinuation of ventilation after brain stem death. *BMJ* 1999; 318 (June 26th); 1753-54.
13. Johnson LSM. Brain death: A Legal Fiction with Real Consequences, *The American Journal of Bioethics* 2014; 14:8, 34-36,
14. Sarah Wahlster S, Wijdicks EF, Patel PV et al. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology* 2015;84:1870–1879
15. Claire N. Shappell CN, Frank JI, Husari K et al. Practice variability in brain death determination: A call to action. *Neurology* 2013;81:2009–2014
16. Lewis A, kumpfbeck A, Liebman J et al. Barriers to the use of neurologic Criteria do declare brain death in Africa. *Am J Hospice & Palliat Care* 2021; 1
17. Greer DM, Shemie SD, Lewis A et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria. TheWorld Brain Death Project. *JAMA* 2020 sept15; 324 (11) 1078-1097



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

18. Nagkawa T, Ashwal S, Mathur M et al. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. Crit Care Med 2011; 39: 2139-2155