SÉRGIO PAULO BRASIL LIMA

**Papel da angiotomografia no diagnóstico de morte encefálica:
revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Bor-Seng
Shu

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Sérgio Paulo Brasil

Papel da angiotomografia no diagnóstico de morte encefálica : revisão sistemática /
Sérgio Paulo Brasil Lima. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Edson Bor-Seng Shu.

Descritores: 1.Tomografia computadorizada por raios X 2.Exame neurológico
3.Morte encefálica 4.Doadores de tecidos 5.Transplantes 6.Revisão sistemática

USP/FM/DBD-088/16

*À minha esposa Alessandra, minha companheira há 16 anos.
Participastes da minha transição de menino a homem e, se chegar a ser um
grande homem, será por ter você ao meu lado.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edson Bor-Seng Shu, por me conceder esta oportunidade única. De nossas muitas reuniões e revisões desta obra, extraí, além do conhecimento técnico, conselhos valiosos para a vida e a admiração por seu exemplo de dedicação à Medicina.

Ao Dr. Marcelo de Lima Oliveira, pois esta obra não existiria em sua ausência. Aprender com seus ensinamentos e seguir seus passos, tem sido um grande privilégio, uma dívida a qual nunca poderei pagar.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	4
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1 Morte encefálica: aspectos históricos	6
3.2 Diagnóstico de morte encefálica: panorama atual	7
3.3 Transplantes de órgãos: aspectos históricos, éticos e atuais	10
3.4 Angiografia por tomografia computadorizada	11
3.5 Resumo de diretrizes de revisão sistemática e metanálise	12
3.5.1 Introdução e objetivo.....	12
3.5.2 Métodos	13
3.5.3 Resultados	15
3.5.4 Discussão	15
3.5.5 Conclusões	15
4 MÉTODO	17
4.1 Critérios de elegibilidade	17
4.2 Estratégia de busca	17
4.3 Análise estatística.....	19
5 RESULTADOS	22
5.1 Estudos obtidos.....	22
5.2 Características dos estudos obtidos	22
5.3 Avaliação dos desfechos	24
6 DISCUSSÃO.....	30
6.1 Caracterização do material utilizado.....	30
6.2 Considerações finais.....	33

7 CONCLUSÃO	36
8 ANEXOS.....	38
8.1 ANEXO A - Evolução dos critérios de me com progressivo aumento em seu rigor. Adaptado de Morato EG, 2009.....	38
9 REFERÊNCIAS	40
10 APÊNDICE	
10.1 APÊNDICE A - Artigo referente à Dissertação publicado no <i>Journal of Neuroradiology</i>	

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AE	Anóxia encefálica
ASD	Angiografia digital
ATC	Angiografia por tomografia computadorizada
AVEI	Acidente vascular encefálico isquêmico
CFM	Conselho Federal de Medicina
CRDTAS	<i>Cochrane Register of Diagnostic Test Accuracy Studies</i>
DTC	Doppler transcraniano
EEG	Eletroencefalograma
HSA	Hemorragia subaracnoide, AVEH: acidente vascular encefálico hemorrágico,
ME	Morte encefálica
NI	Neoplasia intracraniana
NMPT	Teste de perfusão por medicina nuclear
PCAF	Perfuração craniana por arma de fogo
PEA	Potenciais evocados auditivos
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
SNC	Sistema nervoso central
TCE	Traumatismo crânio-encefálico
TCP	Tomografia de perfusão
TSVI	Trombose de seio venoso intracraniano
VCI	Veia cerebral interna

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Termos médicos aplicados para buscas na MEDLINE e seus respectivos resultados.....	18
Tabela 2	Risco de vieses e julgamento de aplicabilidade pelo QUADAS 2.....	19
Tabela 3	Critérios da ATC para ME. Adaptado de Rieke <i>et al.</i>	20
Tabela 4	Principais características destes estudos seguindo o acrônimo PICO	22
Tabela 5	Critérios QUADAS 2	25
Tabela 6	Número de pacientes de cada estudo e a relação de vasos observados de acordo com a classificação de 4 pontos.....	26
Tabela 7	Tabela de contingência 2 x 2 para meta análise da sensibilidade da ATC pelo critério de 4 pontos segundo 8 estudos selecionados	27

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Metanálise da sensibilidade foi igual a 84,7%. Houve elevada heterogeneidade de resultados entre os estudos.....28

RESUMO

Lima SPB. *Papel da angiotomografia no diagnóstico de morte encefálica: revisão sistemática* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: Transplantes de órgãos ocorrem principalmente devido a doações provenientes de pacientes que apresentam morte encefálica (ME). Algumas situações limitam o diagnóstico de ME baseado apenas no exame neurológico, sendo necessário utilizar um exame de imagem ou gráfico para esta confirmação. No Brasil, o exame complementar é obrigatório por lei para todos os casos suspeitos. A maioria dos métodos complementares utilizados para confirmação de ME não está disponível em muitos locais do Brasil. Neste contexto, a angiografia por tomografia computadorizada (ATC) representaria uma alternativa, devido à presença de equipamentos de tomografia em diversos hospitais brasileiros. Porém, a capacidade de este exame reconhecer a interrupção da circulação intracraniana é desconhecida. **Métodos:** Realizou-se revisão sistemática para verificar evidência na literatura sobre o uso de ATC como teste avaliador de ME. Foram seguidas diretrizes de busca e extração de dados, sendo o QUADAS 2 utilizado para verificar risco de vieses e qualidade dos estudos. Os dados foram sumarizados para produzir metanálise. **Resultados:** Dez estudos com alto risco de vieses foram encontrados. Devido à falta de estudos controlados, não se obteve dados de especificidade. Trezentos e vinte e dois pacientes foram elegíveis para metanálise, a qual revelou 84,7% de sensibilidade. Houve variação de protocolos de avaliação das imagens de ATC entre os estudos, sobre a definição de resultados positivos ou negativos. **Conclusão:** ATC apresenta alta sensibilidade para detectar interrupção de circulação intracraniana entre pacientes com avaliação clínica compatível com ME. Este nível de evidência é similar ao de outros métodos utilizados no mundo. Há falta de estudos bem desenhados neste tema.

Descritores: tomografia computadorizada por raios X; exame neurológico; morte encefálica; doadores de tecidos; transplantes; revisão sistemática.

ABSTRACT

Lima SPB. *Role of computed tomography angiography in diagnosing brain death: a systematic review* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Background: Organ transplantation depends more often of donation from brain dead (BD) individuals. Several complications make the diagnosis of BD medically challenging and a complimentary method is needed for confirmation. Additionally, in Brazil, the complimentary diagnosis is mandatory by law, despite there are still many areas where these methods are not available. In this context, computed tomography angiography (CTA) could represent a valuable alternative, because of its widespread presence. However, the reliability of CTA for confirming brain circulatory arrest remains unclear. **Methods:** A systematic review was performed to identify relevant studies regarding the use of CTA as ancillary test for BD confirmation. Guidelines for online search were followed, and the QUADAS 2 tool was used to verify study quality. Data from the studies retrieved were extracted aiming to perform the meta-analysis. **Results:** Ten low quality studies were found. Due to the absence of controls in all studies, specificity could not be calculated. Three hundred twenty-two patients were eligible for the meta-analysis, which exhibited 84,7% sensitivity. CTA image evaluation protocol exhibited variations between medical institutions regarding which intracranial vessels should be considered to determine positive or negative test results. **Conclusions:** For patients who were previously diagnosed with BD according to clinical criteria, CTA demonstrated high sensitivity to verify intracranial circulatory arrest. The current evidence that supports the use of CTA in BD diagnosis is comparable to other methods applied worldwide. Considering the importance of this subject, high quality studies are currently missing and needed.

Descriptors: tomography, X-ray computed; neurologic examination; brain death; tissue donors; transplants; review, systematic.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico de morte encefálica (ME) deve ser determinado de modo preciso e sem incerteza, pois este diagnóstico conduz a interrupção de terapias médicas. Não relacionado diretamente ao diagnóstico de ME, mas profundamente ligado ao tema, a transplantação de órgãos e tecidos oferece oportunidade de tempo e qualidade de vida aos doentes, frequentemente em estado grave; contudo, sua realização depende quase invariavelmente da doação de órgãos e tecidos provenientes de indivíduos em ME. Em muitos países, como o Brasil, exame confirmatório é requerido além da avaliação clínica neurológica, quando há suspeita de ME^{1,2,3}.

A ausência de fluxo sanguíneo encefálico ou de perfusão sanguínea encefálica é aceita como evidência de ME⁴, e diversos são os testes complementares capazes de detectar esta condição. A angiografia digital (ASD) é considerada o exame padrão-ouro^{5,6,7} devido a sua alta sensibilidade e especificidade para identificar fluxo sanguíneo encefálico. Entretanto, este método é invasivo, não amplamente disponível e necessita de operador experiente e elevada quantidade de contraste para sua realização.

Angiografia por tomografia computadorizada (ATC) pode ser empregada para avaliar os vasos intracranianos⁶⁻⁹⁻¹². Adquire as imagens rapidamente, requer apenas um acesso venoso periférico para administração de contraste e não é operador-dependente. Seu custo é menor se comparado à ASD, e equipamentos de tomografia estão disponíveis em maior número de hospitais. Apesar destas vantagens, a ATC ainda não foi aprovada para investigar indivíduos com suspeita de ME^{13,14}. Portanto, uma revisão sistemática foi realizada a fim de verificar a evidência atual para uso de ATC na condição ME.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Avaliar as evidências científicas para utilização de ATC para confirmação de ME.

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Morte encefálica: aspectos históricos

Na década de 50, o desenvolvimento da ventilação mecânica e terapias de suporte avançado de vida permitiram o surgimento de uma condição clínica inédita: pacientes com encéfalo irremediavelmente comprometido ainda mantinham preservadas suas principais funções hemodinâmicas e ventilatórias, exclusivamente devido à intervenção da tecnologia médica. Mollaret e Goulon, em 1959, ao avaliarem 23 pacientes em coma sem resposta ao estímulo doloroso, sem reflexos do tronco cerebral e com eletroencefalograma isoeletrico, nomearam esta condição como *coma dépassé*, o estado justamente prévio à morte total do indivíduo¹⁵, esta mesma situação foi considerada por Schwab cinco anos antes como morte do sistema nervoso central, sendo o primeiro a utilizar tal expressão. Porém, apenas após a realização do primeiro transplante cardíaco, em dezembro de 1967, houve a busca por uma definição abrangente e confiável do estado de coma irreversível. A Faculdade de Medicina de Harvard, em 1968, publicou os primeiros critérios formais para diagnóstico de morte encefálica (ME). O *Royal College of Medicine* da Grã-Bretanha introduziu, em 1976, o teste da apneia, a necessidade do conhecimento de dano irreparável ao tecido cerebral, assim como a exclusão de causas reversíveis para o coma, a demonstração de ausência de reflexos de tronco encefálico, e a opção de se utilizarem outros exames complementares além do eletroencefalograma. Neste consenso, também se excluíram os reflexos medulares como impeditivos para o diagnóstico de ME¹⁶. Mais tarde, em 1995, a Academia Americana de Neurologia publicou uma revisão da literatura médica definidora dos critérios utilizados atualmente, e, em 2010, este mesmo comitê publicou uma nova revisão, incluindo estudos a partir de 1996, a fim de encontrar algum relato de

recuperação das funções neurológicas após o diagnóstico de ME, não havendo encontrado nenhum¹.

No Brasil, a primeira resolução sobre ME, de 1991, excluía crianças menores de dois anos, mesmo havendo aprovação do conceito pela literatura para crianças acima de 7 dias de vida desde 1987¹⁷. O Decreto-Lei número 9.434, 1997, dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e delega, em seu artigo 3º, ao Conselho Federal de Medicina (CFM) a normatização do diagnóstico de ME. Essa normatização foi estabelecida na publicação da Diretriz 1.480 do CFM¹⁸. Desde a elaboração dos critérios de ME segundo a escola de Harvard, estes vêm sendo modificados a fim de se elevar o rigor para emissão deste diagnóstico (Anexo A).

3.2 Diagnóstico de morte encefálica: panorama atual

Aristóteles definiu alma como sendo um corpo (matéria) havendo vida em seu interior, sendo três os níveis da alma, em grau de relevância, a inferior, ou *nutritiva*, se refere à capacidade de nutrição, reprodução e crescimento, em seguida, a alma *sensitiva*, referente à percepção e aos movimentos que apenas um ser vivo pode apresentar, e a superior, ou *racional*, o intelecto, que difere os seres humanos de outros seres vivos¹⁹.

A ausência de esforço respiratório ou de batimentos cardíacos é claramente compreendida pela maioria das pessoas como sinônimo de morte. Porém, a principal diferença entre os seres humanos e os outros seres vivos é a atividade contínua de uma rede altamente especializada e interligada de trilhões de neurônios localizados no encéfalo. Logicamente, a cessação irreversível desta atividade encefálica determina a morte humana¹⁵.

Logicamente, para alguns, ME tem sido um fato aceito, mas não consensual pelo mundo. Há dois anos, mais precisamente, desde dezembro de 2013, um caso em particular tem extrapolado fronteiras em constante

debate²⁰. Jahi McMath, adolescente proveniente da Califórnia, EUA, recebeu o diagnóstico de ME após sofrer anóxia cerebral como complicação de um sangramento abundante após tonsilectomia para tratamento de apneia obstrutiva do sono. Tal diagnóstico foi realizado de acordo com padrões aceitos, por dois médicos, sendo um neurologista, além de um eletroencefalograma (EEG) haver demonstrado ausência de atividade elétrica cortical. O entrave se iniciou devido à discordância por parte da família com referência ao diagnóstico, iniciando-se uma batalha jurídica para evitar a desconexão dos aparelhos que mantinham Jahi respirando, a ponto de a paciente ser trasladada a outro hospital em outro estado, New Jersey, cujas leis locais permitem que a vontade da família, ao discordar do diagnóstico de morte exclusivamente por critérios neurológicos, prevaleça sobre a decisão médica. Atualmente, apesar de menores evidências expostas pela família em redes sociais neste transcurso, de que Jahi pudesse manter algumas funções neurológicas, tal como alguns movimentos ou mesmo a presença de sua menarca, duas situações chamam a atenção em particular; seu corpo não apresenta sinais de deterioração e, até o momento, não houve a necessidade de instalação de drogas vasoativas para manutenção pressórica.

Remetendo novamente às filosofias de Aristóteles, apesar de milenares, nos trazem à luz a possibilidade de distinção entre o verdadeiro estado vegetativo persistente, em que o indivíduo preserva apenas parte de sua alma nutritiva, e o caso de Jahi, no qual o sofrimento de seu encéfalo foi aparentemente suficiente para produzir um estado intermediário entre a alma sensitiva e racional, não sendo capaz de respirar de forma natural, mas mantendo íntegro seu eixo hipotálamo-hipófise-ovário-útero, não demonstrando atividade elétrica ao EEG, porém apresentando ligeiros movimentos de extremidades superiores e inferiores apenas na presença de sua mãe.

No Brasil, ME é legalmente reconhecida como equivalente ao óbito, e a completa avaliação desta condição deve ser realizada em todo indivíduo hospitalizado que levante a suspeita da interrupção das funções

neuroológicas. Assim como o diagnóstico de determinada doença é importante para todo indivíduo em sofrimento, a mesma importância é encontrada na definição da morte do encéfalo. Isto representa redução da distanásia, do *stress* psicológico que envolve os familiares dos pacientes nessa situação, de gastos com recursos aplicados indevidamente na manutenção artificial da vida, além de possibilitar o aumento da doação humanitária de órgãos e tecidos para as pessoas que aguardam nas intermináveis filas por novo órgão.

Para emissão de um diagnóstico de ME no Brasil, atualmente, é necessário reunir todos os seguintes critérios; (1) Conhecer a causa do coma, (2) afastar hipotermia ou uso de depressores do Sistema Nervoso Central - SNC, (3) realizar a avaliação de coma aperceptivo e reflexos de tronco encefálico, ausência de atividade motora supraespinal e apneia, por dois médicos diferentes e com intervalo de 6 horas para maiores de 2 anos de idade, 12 horas para crianças entre 1 a 2 anos incompletos, 24 horas para bebês entre 2 meses e 1 ano de vida incompleto e 48 horas para bebês entre 7 dias a 2 meses incompletos, e, finalmente, (4) realizar um exame gráfico auxiliar que demonstre a ausência de atividade elétrica, metabolismo, ou circulação sanguínea encefálica, sendo que, para menores de 1 ano de vida, apenas o EEG é aceito.

Como exposto, ao contrário do conceito britânico de que para ME é suficiente a ausência de atividade do tronco encefálico¹⁶, o conceito norte-americano considera a ausência de atividade de todo o encéfalo, sendo a constatação de coma não influenciado por fatores externos como prova de ausência de função cortical¹⁴. No Brasil, atualmente, o conceito de interrupção das funções de todo o encéfalo é a regra, porém, ao contrário do praticado nos Estados Unidos da América, a ausência da viabilidade cortical deve, obrigatoriamente, ser demonstrada por um exame complementar, a fim de justificar possíveis controvérsias devido aos diferentes graus de instrução da população, veracidade das informações ou crenças religiosas.

3.3 Transplantes de órgãos: aspectos históricos, éticos e atuais

Eduard Zirm, em 1905, oftalmologista austríaco, realizou o primeiro transplante de córnea, restaurando a visão de um homem que ficou cego em um acidente. Em 23 de dezembro de 1954, o primeiro transplante renal *Inter vivos* bem-sucedido liderado pelo Dr. Joseph Murray e John Merrill no Hospital Brigham, em Boston²¹. Um rim foi transplantado de Ronald Herrick em seu gêmeo idêntico, Richard, o qual viveu por mais oito anos após o procedimento. Dr. Murray, preocupado e não desejando ser promotor de um comportamento antiético, afirmou; “como médicos motivados e treinados a restabelecer a condição de saúde das pessoas, se torna um desvio aos nossos alvos arriscar a saúde de um indivíduo sadio, independentemente de quão puros sejam nossos propósitos”²². Estes mesmos médicos realizaram o primeiro transplante de rim bem-sucedido de um doador falecido, em 1962.

No ano seguinte, 1963, o primeiro transplante de pulmão bem-sucedido foi liderado pelo Dr. James Hardy na Universidade do Mississippi, retirando o pulmão de doador cadavérico por critérios cardiorrespiratórios à consequência de infarto agudo do miocárdio. O primeiro transplante de fígado bem-sucedido foi liderado pelo Dr. Thomas Starzl na Universidade do Colorado, em 1967. A extração do fígado foi realizada de doador cadavérico, imediatamente após a parada cardiorrespiratória. Naquela década, se intensificou o debate a respeito de questões éticas referentes aos transplantes, pois a retirada de um órgão vital, invariavelmente, levaria o fornecedor à morte, e “quem teria o poder de decidir sobre a vida de um ser humano?”²². Os resultados muito insatisfatórios obtidos pelos primeiros transplantadores, possivelmente entre outros fatores, pela dificuldade de preservação de um órgão retirado de um doador cadavérico, aumentaram a atenção da comunidade médica a respeito dos indivíduos portadores de doença neurológica gravíssima irremediável, sob suporte ventilatório, que mantinham a viabilidade de seus demais órgãos, entidade desprovida de definição, considerada por uns “coma irreversível” e por outros “morte encefálica”.

Pode se afirmar que o clímax da discussão se deveu a que, em dezembro daquele mesmo ano, 1967, foi realizado o primeiro transplante de coração bem-sucedido, liderado pelo Dr. Christian Barnard no Hospital Groote Schuur, na Cidade do Cabo, África do Sul. Dr. Barnard, devido à urgência do transplante que estava prestes a realizar, administrou potássio a uma paciente cujo encéfalo havia interrompido atividade devido a traumatismo craniano grave, provocando paralisia cardíaca, removendo seu coração em seguida²³.

Em sequência, a publicação da *Harvard Medical School*, em 1968, tratou de definir o coma irreversível como um novo critério para morte, devido a que “critérios obsoletos para definição de morte poderiam levar à controvérsia e a empecilhos para obtenção de órgãos para transplantes”. Por fim, apenas em 1981, o congresso norte-americano aprovou a nova definição de morte, a qual incluía critérios cardiopulmonares ou neurológicos, abrindo o caminho para a retirada de órgãos de pacientes cujas funções vitais estivessem mantidas exclusivamente por meio de meios artificiais²⁴.

3.4 Angiografia por tomografia computadorizada

Angiografia por tomografia computadorizada do crânio, ou angiotomografia, é um método diagnóstico capaz de obter imagens anatômicas vasculares intracranianas por tomografia, ou seja, raios X. Especialmente os aparelhos modernos, a partir de 32 canais, realizam reconstruções computadorizadas para observação de relações anatômicas vasculares, ósseas e neurológicas, e as possíveis patologias relacionadas. Em se tratando da avaliação de morte encefálica, hipotensão arterial contraindica a utilização deste método, sendo convencionado que os pacientes apresentem pressão arterial sistólica igual ou acima de 90 mmHg no momento do exame. Uma fase prévia à administração de contraste se inicia ao nível de C1-C2 até o nível da convexidade, sendo,

aproximadamente, 16 cortes de 0,5 mm de espessura cada. Em seguida, 80-85 mL de solução iodada concentrada (370-400 mg/ml) são injetados por via periférica a 3 mL/s, seguido de 20 mL de solução salina. A segunda e terceira fase são obtidas, respectivamente, a 20 e 60 segundos após a injeção do contraste⁶.

3.5 Resumo de diretrizes de revisão sistemática e metanálise

A revolução da tecnologia da informação propiciou aceleração da difusão do conhecimento científico. Revisões sistemáticas são estudos de síntese da informação científica disponível na literatura a partir de diretrizes metodológicas sólidas, a fim de se agregarem evidências que possam nortear a prática clínica. A principal ideia vinculada às revisões sistemáticas é a reprodutibilidade, ou seja, estas devem levantar uma questão clara, definir a estratégia de busca, e esclarecer critérios de inclusão e exclusão, e principalmente, submeter os artigos selecionados aos instrumentos de verificação de qualidade²⁵. Em se tratando de testes diagnósticos, quando como resultado de uma revisão sistemática forem encontrados estudos similares no perfil de pacientes e protocolo de realização, ou seja, quando a heterogeneidade encontrada for nula ou mínima, o desempenho do teste em investigação poderá ser sumarizado, gerando novos resultados estatísticos, o que é chamado metanálise.

3.5.1 Introdução e objetivo

A revisão deve iniciar justificando seu propósito em poucos parágrafos. O acrônimo PICO define a estrutura adequada de um estudo de acurácia diagnóstica;

P- População: É importante definir claramente a patologia ou condição clínica de interesse e o grupo populacional, devido a que o teste diagnóstico pode se comportar de forma diferente a depender da população estudada.

I- Intervenção: É o teste a ser avaliado, deve ter enumeradas as vantagens sobre o padrão de referência, as quais motivaram a pesquisa, já que este último é um teste reconhecidamente capaz de diagnosticar ou avaliar a condição estudada.

C- Comparação: É o teste com o qual o teste índice será comparado. Deve ser um método que apresente alta acurácia para diagnóstico da condição em questão.

O- Desfecho (*outcome*): Os resultados dos estudos diagnósticos podem ser diversos, é necessário avaliar o impacto que os desfechos do teste diagnóstico apresentam para os pacientes. A metodologia Ideal nestes casos é a dos ensaios clínicos randomizados, submetendo os pacientes e controles de forma aleatória e cega aos testes índice e de referência, comparando os riscos em termos de morbidade ou mortalidade, além do desempenho e dos custos entre os testes.

3.5.2 Métodos

Este processo deve ser realizado por, no mínimo, dois revisores, a definição dos critérios de elegibilidade e as divergências resolvidas por consenso, o que se aplica também à extração dos dados e à confirmação da elegibilidade. Abaixo, listamos as principais características que devem ser examinadas em cada estudo:

1. Número da amostra, sexo, média de idade, dados clínicos de interesse para a condição estudada.
2. Tipos dos estudos, informações sobre o espectro da condição estudada.

3. Descrição da metodologia de aplicação do teste índice, características dos equipamentos utilizados.
4. Descrição da metodologia de aplicação do teste de referência, definições de positividade do teste.
5. Resultados qualitativos e quantitativos dos testes, medidas de desempenho para formar a tabela de contingência 2 x 2, perdas e exclusões.

O protocolo de busca deve estar bem definido, a fim de garantir a recuperação de todas as evidências literárias disponíveis, e claramente descrito a fim de permitir sua reprodutibilidade, deve relatar o número e a abrangência de tempo dos estudos obtidos e as fontes utilizadas. As principais fontes são MEDLINE, Embase, LILACS, SCOPUS, *Web of Science*, CINAHL, *Australasian Medical Index*, *Chinese Biomedical Literature Database* e CRDTAS (*Cochrane Register of Diagnostic Test Accuracy Studies*), além da literatura cinzenta, a qual é base de informação de dados não publicados. A forma ideal de realizar a busca é definir os termos que serão utilizados, consultando as possíveis variações dos descritores em cada base, e combiná-los entre si por meio dos operadores booleanos, especialmente “OR” e “AND”. Destes estudos recuperados pela busca, uma leitura breve de título e resumo de cada um permitirá encontrar aqueles que se encaixam nos critérios de elegibilidade. As referências dos estudos escolhidos poderão auxiliar a consolidação da busca.

Para estudos de acurácia diagnóstica, o QUADAS 2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) é o mais recomendado avaliador do risco de vieses ou variações, quanto à seleção de pacientes, à execução do teste índice, à execução do teste de referência e ao fluxo e tempo²⁶. Este instrumento é composto por questões cujas respostas podem classificar os estudos como alta, baixa ou incerta probabilidade de viés, ou disparidades relacionadas à aplicabilidade.

3.5.3 Resultados

Não é o objetivo deste texto abordar as metodologias estatísticas minuciosamente. Como definido nos métodos, nesta seção, deve-se apresentar, de preferência, em gráfico, o fluxo de seleção dos estudos incluídos, as características demográficas, dados metodológicos dos estudos, período de abrangência e resultados complementares. As revisões sistemáticas de testes diagnósticos devem obter os resultados do desempenho do teste índice nos diferentes estudos avaliados e, se possível, montar as tabelas de contingência 2x2 para fins de metanálise. Com estes dados, serão calculados, quando possível, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razões de verossimilhança negativa e positiva, razão de chances diagnóstica e cálculo de metanálise. Também deve avaliar a presença de heterogeneidade e viés de publicação.

3.5.4 Discussão

A discussão deve essencialmente destacar as limitações que o presente estudo apresenta em decorrência de seus resultados, e, por outro lado, as novidades que este pode oferecer à literatura, a abrangência, a relevância e o impacto destes resultados. Pode associar resultados e conclusões de outros estudos que suportem as opiniões que venham a ser expressadas, e debater as possíveis divergências de opinião.

3.5.5 Conclusões

Para aqueles resultados considerados conclusivos em concordância com a estatística e metanálise, estes podem ser expostos como afirmações. As limitações antes discutidas podem ressaltar a necessidade de novos estudos e sugerir os pontos de interesse a serem investigados.

4 Método

4 MÉTODO

4.1 Critérios de elegibilidade

De acordo com o acrônimo PICO, a população estudada (P) incluiu pacientes de ambos sexos, qualquer idade e data de publicação, comatosos devido a diferentes doenças do encéfalo. Referente ao teste índice (I), incluímos estudos transversais controlados ou não, os quais empregaram ATC como exame para avaliação de ME, em comparação a outro método (C) considerado “padrão-ouro” nesta condição, o qual poderia variar entre os estudos. O desfecho (O) esperado foi a ausência de observação de contraste em vasos intracranianos nos pacientes com ME e a presença de contraste nos vasos intracranianos em pacientes sem ME.

Foram excluídos (1) estudos não publicados em Inglês; (2) relatos de casos ou séries de casos muito pequenas (ao menos 10 pacientes); (3) resumos, revisões ou protocolos de pesquisa; e (4) estudos em animais.

4.2 Estratégia de busca

Ampla busca foi realizada na literatura médica por meio das bases eletrônicas, incluindo MEDLINE, the *Cochrane Library*, *Embase* e *LILACS*. Os termos foram aplicados em Língua Inglesa, sendo “and” usado para combinar ATC e ME na busca, sendo, em seguida, a mesma busca repetida com termos similares, como *angiography*, *angiogram*, *tomography*, *ancillary tests*, *neurological death and circulatory arrest*. Tabela 1 mostra os resultados da busca.

Tabela 1 - Termos médicos aplicados para buscas na MEDLINE e seus respectivos resultados

<i>Termos</i>	<i>Número de Estudos Encontrados</i>
<i>CT angiography and brain death</i>	122
<i>angiography and brain death</i>	890
<i>angiography and circulatory arrest</i>	493
<i>angiography and neurological death</i>	349
<i>angiogram and brain death</i>	918
<i>tomography and brain death</i>	2944
<i>ancillary test and brain death</i>	27

A mesma busca foi realizada em outras bases de dados, porém o número de estudos encontrados não foi superior ou qualitativamente distinto. Dois autores^{8,27} foram contatados para esclarecer dúvidas sobre seus respectivos trabalhos. O fluxograma abaixo descreve o processo de seleção dos estudos.

A qualidade dos estudos foi avaliada por dois pesquisadores independentes (SB e MKA). Utilizou-se o *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS 2, Tabela 2), uma reconhecida ferramenta recomendada para uso em revisões sistemáticas, para avaliar a qualidade dos testes diagnósticos, e o risco de vieses no desenho e realização dos estudos.

Tabela 2 - Risco de vieses e julgamento de aplicabilidade pelo QUADAS 2

DOMINIO	SELEÇÃO DE PACIENTES	TESTE ÍNDICE	TESTE DE REFERÊNCIA	FLUXO E TEMPO
Descrição	Descreve métodos de seleção de pacientes.	Descreve o teste índice e como este foi conduzido e interpretado.	Descreve o padrão de referência e como este foi conduzido e interpretado.	Descreve o intervalo e intervenções entre os testes, além de pacientes excluídos.
Questões-chave (sim, não, incerto)	Os pacientes foram selecionados de forma aleatória, encoberta e consecutiva? Evitou-se o desenho caso-controle? Evitaram-se exclusões inapropriadas?	Os resultados do teste foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste referência? O ponto de corte foi pré-especificado?	O teste referência utilizado classifica corretamente tal condição? Os resultados do teste referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	O intervalo entre os testes foi apropriado para evitar modificações na situação dos pacientes? Todos os pacientes foram avaliados por ambos métodos e incluídos na análise?
Risco de viés (alto, baixo, incerto)	Pôde a seleção de pacientes haver introduzido viés?	Pôde a condução ou interpretação do teste índice haver introduzido viés?	Pôde a condução ou interpretação do teste referência haver introduzido viés?	Pôde o fluxo de pacientes haver introduzido viés?
Aplicabilidade (reprodutibilidade)	Houve pacientes incluídos que não se encaixam na questão do estudo?	No teste índice, sua realização ou interpretação diferem da questão do estudo?	Há possibilidade de que a condição definida pelo teste referência não seja adequada à questão do estudo?	-

4.3 Análise estatística

Para análise estatística, apenas estudos que avaliaram a realização de ATC^{6-8,27-34} na confirmação de ME foram incluídos. Considerando a concordância (verdadeiro positivo) e a discordância (falso negativo) entre os exames (ACT ou TCP) e o padrão-ouro (variado) em pacientes com ME, a sensibilidade do método foi calculada dentro de um intervalo de confiança de 95%, utilizando o *software CATMAKER calculator* (disponível em www.cebm.net/catmaker-ebm-calculators). Não foi possível calcular a

especificidade do método devido à falta de falsos positivos (todos os pacientes apresentavam ME). A expressão gráfica de metanálise da sensibilidade de todos os estudos foi desenvolvida utilizando-se o *software* OpenMetaAnalyst (disponível em <http://www.cebm.brown.edu/openmeta/>).

As escalas (Tabela 3) foram nomeadas de acordo com o número de vasos sanguíneos ausentes à avaliação das imagens, sendo escala 7-pontos (baseada na ausência de visualização das artérias pericalosas e segmentos corticais das ACMs, as veias cerebrais internas (VCI) e veia cerebral magna), como proposto por Dupas *et al.*³³ ou escala 4-pontos (baseada exclusivamente na ausência de visualização dos segmentos corticais distais das ACMs e VCIs), tal qual proposto por Frampas *et al.*⁶ e aceito pela Sociedade Francesa de Radiologia³⁵.

Tabela 3 - Critérios da ATC para ME. Adaptado de Rieke *et al.*

1 ponto pela não visualização de	7-pontos (Dupas <i>et al.</i> , 1998)	4-pontos (Frampas <i>et al.</i> , 2009)
Ramos terminais (M4) da ACM direita	1 ponto	1 ponto
Ramos terminais (M4) da ACM esquerda	1 ponto	1 ponto
Artéria pericalosa direita (A3)	1 ponto	-
Artéria pericalosa esquerda (A3)	1 ponto	-
Veia cerebral interna direita	1 ponto	1 ponto
Veia cerebral interna esquerda	1 ponto	1 ponto
Veia cerebral magna	1 ponto	-
Somatória	7 pontos	4 pontos

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Estudos obtidos

Por definição, os estudos que avaliam testes diagnósticos são transversais. Foram identificados oito estudos prospectivos não controlados^{6-8,27,29-32}, um estudo caso/controle³³, uma coorte³⁴ e um estudo retrospectivo²⁸. Todos os estudos demonstraram alto risco de vieses de acordo aos critérios aplicados, e nenhum dos estudos foi considerado não válido.

5.2 Características dos estudos obtidos

A Tabela 4 descreve as principais características destes estudos seguindo o acrônimo PICO.

Tabela 4 – Principais características destes estudos seguindo o acrônimo PICO

ESTUDO	ANO	N	DIAGNÓSTICOS	TIPO DO ESTUDO	TESTE ÍNDICE	TESTE COMPARATIVO	DESFECHO
							SENSIBILIDADE 100%
Dupas <i>et al.</i>	1998	14	TCE, AVCH, AVEI	PROSPECTIVO CASO CONTROLE	ATC	EEG, ASD	ESPECIFICIDADE 100% (CONTROLES SAUDÁVEIS)
Leclerc <i>et al.</i>	2006	15	TCE, AVEH, PCAF, AC, AVEI	Prospectivo Não controlado	ATC	—	93% sensibilidade
Combes <i>et al.</i>	2007	43	TCE, AVEI, HSA, AC, M	Prospectivo Não controlado	ATC	ASD	69% sensibilidade

continua

conclusão							
ESTUDO	ANO	N	DIAGNÓSTICOS	TIPO DO ESTUDO	TESTE ÍNDICE	TESTE COMPARATIVO	DESFECHO
Quesnel <i>et al.</i>	2007	21	TCE, AVEI, AC, NI	Prospectivo Não controlado	ATC	EEG	52,4% sensibilidade
Frampas <i>et al.</i>	2009	105	TCE, AVEH, HSA	Prospectivo Não controlado	ATC	—	85,7% sensibilidade
Escudero <i>et al.</i>	2009	27	TCE, HSA, AVCH, TSVI	Prospectivo Não controlado	ATC/TCP	EEG, DTC	89% sensibilidade
Bohatyrewicz <i>et al.</i>	2010	24	AVEH, HSA, AVEI, NI	Prospectivo Não controlado	ATC/TCP	ASD	100% sensibilidade
Berenger <i>et al.</i>	2010	22	TCE, AVEI	Prospectivo Não controlado	ATC	NMPT	86% sensibilidade
Rieke <i>et al.</i>	2011	29	TCE, AVEI, AVEH, HSA	Retrospectivo	ATC	—	75,9% sensibilidade
Welschehold <i>et al.</i>	2012	71	TCE, HSA, AVEI, AVEH, AC	Prospectivo Não controlado	ATC	PEA, EEG, DTC	86% sensibilidade
Welschehold <i>et al.</i>	2013	30	TCE, HSA, AVEI, AVEH, AC	Coorte	ATC	PEA, EEG, DTC	90% sensibilidade

TCE: traumatismo crânio-encefálico, HSA: hemorragia subaracnoide, AVEH: acidente vascular encefálico hemorrágico, AVEI: acidente vascular encefálico isquêmico, AE: anóxia encefálica, NI: neoplasia intracraniana, TSVI: trombose de seio venoso intracraniano, PCAF: perfuração craniana por arma de fogo e M: meningite. ATC: angiotomografia, TCP: tomografia de perfusão, EEG: eletroencefalograma, DTC: Doppler transcraniano, NMPT: teste de perfusão por medicina nuclear, PEA: potenciais evocados auditivos

Os trabalhos foram realizados de 1998 a 2013, sendo uni ou multicêntricos, de instituições médicas da Europa ou América do Norte. Foram incluídos adultos de ambos os sexos, havendo sido diagnosticada ME devido a traumatismo cranioencefálico, acidente vascular encefálico isquêmico, hemorragia intracraniana, tumor encefálico, anóxia, meningite e trombose venosa encefálica.

Após a exclusão de hipotermia ou efeito de drogas depressoras do sistema nervoso central, os pacientes foram selecionados por haver ME diagnosticada por critérios clínicos exclusivamente⁶⁻⁸, ou, além do diagnóstico clínico, apresentavam a confirmação diagnóstica por meio de outro teste aplicado previa ou, posteriormente, à realização da ATC, como

EEG^{30,33,34}, potenciais evocados³⁴, teste de perfusão por medicina nuclear (NMPT)²⁹, doppler transcraniano (DTC)^{32,34} e ASD^{8,32}.

Welschehold *et al.* publicaram quatro estudos desde uma amostra comum; selecionamos o estudo que incluiu o maior número de pacientes²⁷. Outro estudo nesta mesma amostra avaliou por ATC pacientes com suspeita de ME mesmo antes de realizar a avaliação clínica completa. Após a confirmação clínica, os pacientes foram submetidos a ATC novamente³⁴.

Em todos os estudos, as imagens foram avaliadas por radiologistas conhecedores do estado clínico dos pacientes, porém “cegos” em referência aos resultados dos outros testes complementares, nos estudos correspondentes.

Diferentes equipamentos foram utilizados, como Siemens Sensation 64^{7,28}, 8-slice GE *LightSpeed Ultra*⁸, 16-slice *Somatom Sensation 16* CT^{29,32}, 32-slice *Aquilion*³⁴, *Multislice Detector Tomographer Aquilion 64* Toshiba³¹, e GE *High Speed CT Scan*³⁰.

O marcador da correta administração de contraste foi a visualização das artérias temporais superficiais ou a porção proximal das artérias emergentes do arco aórtico²⁹. As imagens foram obtidas a 20, 30 e 60 segundos após a injeção do contraste. Não houve relatos de disfunção renal após a administração do contraste.

5.3 Avaliação dos desfechos

A Tabela 5 descreve os resultados dos questionamentos contidos no QUADAS 2 na avaliação dos riscos de vieses.

Tabela 5 - Critérios QUADAS 2

ESTUDO	RISCO DE VIESES				APLICABILIDADE		
	<i>Seleção de pacientes</i>	<i>Teste índice</i>	<i>Teste referência</i>	<i>Tempo e fluxo</i>	<i>Seleção de pacientes</i>	<i>Teste índice</i>	<i>Teste referência</i>
<i>Dupas et al., 1998</i>	AR	BR	BR	AR	BR	BR	BR
<i>Leclerc et al., 2006</i>	AR	BR	AR	AR	BR	BR	AR
<i>Combes et al., 2007</i>	AR	BR	BR	?	BR	BR	BR
<i>Quesnel et al., 2007</i>	AR	BR	BR	?	BR	BR	AR
<i>Frampas et al., 2009</i>	AR	BR	AR	AR	BR	BR	AR
<i>Escudero et al., 2009</i>	AR	AR	BR	AR	BR	BR	BR
<i>Bohatyrewicz et al., 2010</i>	AR	BR	BR	?	BR	BR	BR
<i>Berenguer et al., 2010</i>	AR	AR	BR	BR	BR	BR	BR
<i>Rieke et al., 2011</i>	AR	BR	AR	AR	BR	BR	AR
<i>Welschehold et al., 2012</i>	AR	BR	BR	AR	BR	BR	BR
<i>Welschehold et al., 2013</i>	AR	BR	BR	AR	BR	BR	BR

BR= Baixo Risco; AR= Alto Risco; ?= Risco incerto

Referente à seleção de pacientes, foi observado risco de viés devido a que todos os estudos foram realizados em amostras cuja condição ME era conhecida. Além do exposto, Berenguer *et al.*²⁹ não submeteram sua amostra completa ao teste de apneia, não providenciando explicação para este feito. A respeito do teste índice, o risco de viés apresentado por Escudero *et al.* e Berenguer *et al.* se deve à ausência de avaliação da fase venosa nestes estudos, imprescindível para confirmar a drenagem sanguínea encefálica.

Leclerc *et al.*, Frampas *et al.* e Rieke *et al.* não compararam os resultados da ATC com algum outro teste complementar. Bohatyrewicz *et al.* relataram de 12 a 48 horas o intervalo entre a realização de ATC/TCP e a ASD, enquanto no estudo de Quesnel *et al.* este dado está ausente. No estudo de Combes *et al.*, EEG foi utilizado como padrão-ouro, porém, em apenas 48% da amostra, foi possível realizar ambos testes simultaneamente. Estes estudos exibiram risco não claro de viés de fluxo e tempo. Em todos os demais estudos, exceto por Berenguer *et al.*, os

pacientes foram submetidos à realização de diferentes testes de referência, fato que elevou o risco de viés. Os conceitos de aplicabilidade foram satisfatórios em todos os estudos, exceto por aqueles que não compararam a ATC ou TCP com um teste “padrão-ouro”.

Nenhum dos estudos menciona divergência de opiniões entre os radiologistas envolvidos, tampouco o intervalo entre a aquisição e avaliação das imagens. Os escores entre observadores não foram calculados.

Como previsto, a sensibilidade da ATC foi inferior ao se aplicar a escala 7-pontos. Combes *et al.*³¹ relataram 30,2% de falso negativos. Não foi possível verificar a especificidade do método pois nenhum trabalho foi realizado com controles elegíveis. Welschehold *et al.* (2013)³⁴ concluíram 90% de especificidade pela interrupção circulatória ao nível do forâmen magno de três entre trinta pacientes considerados controles, porém o real estado clínico, seja ME ou não, não era conhecido imediatamente após a obtenção das imagens, levantando a possibilidade de viés de seleção. A Tabela 6 mostra o número de pacientes de cada estudo e a relação de vasos observados de acordo com a classificação de 4 pontos.

Tabela 6 – Número de pacientes de cada estudo e a relação de vasos observados de acordo com a classificação de 4 pontos

ESTUDO	N	AUSÊNCIA TOTAL DE CONTRASTAÇÃO	CAPTAÇÃO DE CONTRASTE EM ACM	CAPTAÇÃO DE CONTRASTE EM VCI
Dupas <i>et al.</i> , 1998	14	14	0	0
Leclerc <i>et al.</i> , 2006	15	14	1	0
Combes <i>et al.</i> , 2007	43	35	7	1
Quesnel <i>et al.</i> , 2007	21	13	7	2
Frampas <i>et al.</i> , 2009	105	90	15	2
Escudero <i>et al.</i> , 2009	27	24	I	ND
Bohatyrewicz <i>et al.</i> , 2010	24	24	0	0
Berenguer <i>et al.</i> , 2010	22	19	I	ND
Rieke <i>et al.</i> , 2011	29	22	6	4
Welschehold <i>et al.</i> , 2012	71	67	4	0
Welschehold <i>et al.</i> , 2013	(30)	(29)	(1)	0
TOTAL	371	322	40	9

N = amostra total, ACM = artéria cerebral média, VCI = veia cerebral interna, I= incerto, ND = não disponível.

Trezentos e setenta e um pacientes com morte encefálica foram submetidos à avaliação com angiotomografia; 322 pacientes exibiram completa ausência de captação de contraste, enquanto 40 pacientes exibiram, ao menos, uma ACM, e apenas 9 mostraram captação de contraste por alguma VCI.

A sensibilidade da angiotomografia para confirmação de ME variou entre 52,4%³⁰ a 100%^{7,33}; esta considerável diferença deveu-se à heterogeneidade na interpretação das imagens nos diferentes trabalhos. Ainda que adaptados todos os resultados para a escala de 4 pontos nos 8 estudos nos quais isto é possível, encontramos elevada heterogeneidade de sensibilidade, representada por $I^2 = 62,3\%$, e recalculamos a sensibilidade em 84,7%, variando desde 75,3 a 91% ($p < 0,001$). Quarenta e três de 322 pacientes mostraram contraste ou em artérias corticais e/ou veias cerebrais profundas (Tabela 7). Estas considerações excluem os trabalhos de Berenguer *et al.* e Escudero *et al.* devido a que estes estudos não avaliaram a fase venosa, e Welschehold *et al.*, 2013, por este estudo ser parte de uma amostra maior. A sensibilidade se elevou a 97,5% quando avaliadas exclusivamente as VCIs.

Tabela 7 - Tabela de contingencia 2 x 2 para meta análise da sensibilidade da ATC pelo critério de 4 pontos segundo 8 estudos selecionados

	MORTE ENCEFÁLICA	SEM MORTE ENCEFÁLICA	TOTAL
ATC +	279	0	279
ATC -	43	0	43
TOTAL	322	0	322

A Figura 1 mostra a análise estatística dos resultados padronizados para a escala de 4 pontos.

Figura 1 – Metanálise da sensibilidade foi igual a 84,7%. Houve elevada heterogeneidade de resultados entre os estudos.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização do material utilizado

Em algumas situações, a exclusiva aplicação dos critérios clínicos para diagnosticar ME é impossível, como, por exemplo, em casos de traumatismo facial grave com lesões oculares ou auditivas, em pacientes sob efeito de drogas sedativas ou com paralisia neuromuscular, ou quando o teste de apneia está contraindicado (por instabilidade respiratória ou lesão cervical grave) ou invalidado (para portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica); nestas circunstâncias, os exames complementares se tornam essenciais para concluir o diagnóstico. A despeito do exposto, muitos países ao redor do mundo consideram os exames complementares um meio de aumentar a certeza do diagnóstico e, legalmente, requerem a realização destes em todos os pacientes com suspeita de ME^{3,35}.

Atualmente, não há estudos suficientes sobre os mais utilizados métodos complementares para diagnóstico de ME^{9,13,14,37}, incluindo SPECT³⁸. No Reino Unido, a perda irreversível dos reflexos do tronco encefálico é suficiente para o diagnóstico de ME^{3,16,39}, sendo facultativa a realização de exames adicionais^{14,35}. Por outro lado, no Brasil, por exemplo, o diagnóstico só pode ser concluído com a demonstração de inviabilidade de todo o encéfalo, e, devido a isto, os testes diagnósticos são essenciais, sendo DTC, EEG e Angiografia os métodos mais comumente utilizados. DTC e EEG são exames dependentes do avaliador, e este último ainda está sujeito a interferências do ambiente, drogas sedativas ou outros fatores¹⁰. Angiografia é um método invasivo²⁸ e, similar ao DTC e ao EEG, pode não estar disponível em alguns hospitais.

Recentemente, Kramer *et al.* publicaram uma metanálise a respeito do uso de ATC para diagnóstico de ME. Os autores concluíram que o uso rotineiro da ATC como método diagnóstico de ME não é recomendável até que os critérios de ME por meio de ATC sejam validados prospectivamente⁴⁰. Os artigos incluídos em ambas as revisões foram os mesmos, com a exceção de um resumo⁴¹, e um estudo retrospectivo de TCP em 11 pacientes⁴², identificados por Kramer *et al.* (2014).

A verificação de qualidade dos estudos obtidos por meio do QUADAS 2 revelou deficiências metodológicas, especialmente pela carência na informação de (1) como a avaliação clínica foi realizada, (2) se os radiologistas envolvidos estavam “cegos”, e (3) se os pacientes foram selecionados consecutivamente. Além do exposto, (4) o intervalo entre a realização da ATC ou TCP e o teste de referência foi excessivamente longo em alguns casos, e, principalmente, (5) ATC e TCP foram realizadas exclusivamente em pacientes diagnosticados com morte encefálica clínica. Apenas um estudo³⁴ incluiu controles em condições ideais para comparação entre grupos, apesar de havermos notado risco de viés de seleção. Observamos, também, heterogeneidade entre os estudos em referência aos critérios utilizados para definir um exame como positivo para ME. Mais além, os testes de referência utilizados foram diferentes dentro do mesmo estudo em alguns destes.

Nossos resultados fortalecem a hipótese de que a ATC pode ser utilizada como método avaliador da interrupção da circulação intracraniana naqueles casos em que o paciente tenha uma avaliação clínica completa compatível com este diagnóstico, tal como Taylor *et al.* concluíram em outra revisão sistemática⁵. Porém, ao se tratar da decisão de retirada de suporte ventilatório e medicamentoso de um indivíduo, é imprescindível que o método utilizado obtenha falsos positivos próximo a zero.

A ATC não é capaz de avaliar adequadamente a microvasculatura encefálica, porém, na grande maioria dos casos de ME, ATC demonstrou ausência total de visualização das artérias encefálicas ou, ainda, apenas a visualização de porções proximais dos vasos do polígono de Willis, como mostrado na Tabela 4.

Um fenômeno anteriormente descrito em angiografias como fluxo passivo (*stasis filling*) foi relatado nestes estudos de forma similar. Este fenômeno se deve a que uma pequena porção do meio de contraste pode ser conduzida ao interior do crânio mediante colaterais provenientes da artéria carótida externa^{6,29,33,34,43,44}. Consequentemente, porções proximais dos vasos do polígono de Willis podem ser contrastadas mesmo em pacientes com morte encefálica. Em um estudo de imagem *post-mortem*, foi constatado o preenchimento sanguíneo dos grandes seios venosos intracranianos e das artérias basais do encéfalo por até 24 horas após a parada cardíaca⁴⁵.

ATC apresentou comportamento similar a outros métodos utilizados para avaliar circulação sanguínea encefálica^{13,45}. Não é apta a mensurar o tempo médio de trânsito sanguíneo ou mostrar vasos caso o fluxo sanguíneo esteja excessivamente lento. Porém, similar a outros métodos avaliadores de fluxo sanguíneo encefálico, incluindo a angiografia, a circulação sanguínea encefálica pode não estar completamente interrompida ao momento do diagnóstico clínico de ME. Isto é particularmente observado caso a pressão intracraniana não tenha ainda se elevado a níveis críticos, provocando o cese da circulação intracraniana^{9,46}. Em casos de defeito craniano, como em extensas fraturas ou após craniectomia descompressiva, o tempo para concluir ME por meio dos 4 pontos pode se estender⁴⁷, ao menos, até os tecidos moles sofrerem máximo estiramento. Esta condição pode permitir às artérias corticais serem preenchidas por contraste por mais tempo, apesar de a ausência de drenagem venosa profunda parecer estar mantida⁴⁸. Os estudos incluídos nesta revisão descartaram hipotermia (Tax > 34°C) ou hipotensão (PAM > 65 mmHg) e realizaram obtenção de

imagens aos 20, 30 e 60 segundos após a administração do contraste, o que é tempo suficiente para observar o trânsito de contraste no encéfalo.

De toda a amostra, apenas um paciente faleceu em decorrência de trombose venosa cerebral, a qual ocorreu no seio sagital superior. Hipoteticamente, trombose venosa cerebral profunda poderia ser um fator impeditivo para obtenção dos 4 pontos angiotomográficos, embora os danos provocados aos gânglios da base e ao mesencéfalo sejam úteis para diagnosticar esta condição, a qual raramente afeta exclusivamente a drenagem venosa profunda e a obstrui completamente⁴⁹.

Em 2006, Leclerc *et al.*⁸ concluíram que o melhor critério para confirmar ME por meio de ATC é verificar a ausência de contrastação das porções corticais das ACMs e da VCIs, e a Sociedade Francesa de Neuroradiologia, em 2007, elaborou o primeiro consenso sobre os critérios diagnósticos de ME pela ATC. Adicionalmente, o consenso de especialistas francês aconselha realizar angiotomografia de tórax e abdômen em potenciais doadores de órgãos, a fim de detectar possíveis lesões inadvertidas previamente²⁴. Em 2010, Young⁵⁰ sugeriu que a drenagem venosa cerebral deveria ser o foco das investigações em ME devido à presença de captação de contraste cortical em uma porção de pacientes corretamente diagnosticados. Em outro estudo, 25% de pacientes com ME exibiram fluxo sanguíneo residual à avaliação com SPECT em pequenas áreas do encéfalo por períodos de tempo variados⁵¹. Sawicki *et al.*⁵² investigaram o fenômeno “*stasis filling*” utilizando TCP e concluíram que o tempo médio de transito sanguíneo neste fenômeno é incompatível com a sobrevivência neuronal.

6.2 Considerações finais

São necessários mais estudos para obter evidências que justifiquem a utilização da ATC na confirmação de ME. Ressaltamos a necessidade de incluir grupos controles elegíveis em condições apropriadas para

comparação entre grupos e calcular a especificidade da ATC durante a avaliação da perfusão cortical e drenagem venosa. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, estamos conduzindo uma pesquisa prospectiva incluindo pacientes comatosos críticos com suspeita ou não de ME, os quais são submetidos à angiotomografia e a Doppler transcraniano, sendo a avaliação clínica encoberta aos realizadores dos exames complementares.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

Entre pacientes que preenchem os critérios clínicos para ME, a utilização da ATC obedecendo ao escore de 4 pontos parece ser útil para detecção de interrupção circulatória intracraniana. O uso da ATC obedecendo ao critério de 7 pontos não é recomendado devido à possibilidade de erro diagnóstico. A utilização rotineira da ATC como teste diagnóstico para ME ainda não é recomendada.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A - Evolução dos critérios de me com progressivo aumento em seu rigor. Adaptado de Morato EG, 2009.

Critério	Harvard 1968	Royal College 1976	AAN 1995	CFM Brasil 1997
Pré Requisitos	Tax > 32C Ausência de drogas	Conhecer causa do coma Tax > 35C Ausencia de drogas	Conhecer causa do coma (TC/ RM/ LCR) Tax > 32C Ausência de drogas e distúrbio metabólico	Conhecer causa do coma (TC/ RM/ LCR) Tax > 32C Ausencia de drogas (24/ 48h) e dist. met.
Bases clínicas do diagnóstico	Coma sem resposta Apneia 3 min Ausencia de reflexos TE	Coma sem resposta Teste de apneia PCO ₂ > 60 mmHg Ausencia de reflexos TE	Coma sem resposta-face Teste apneia PCO ₂ > 60 mmHg ou > 20 mmHg Ausencia reflexos TE	Coma sem resposta-face Dois testes de apneia PCO ₂ > 55 mmHg Ausencia reflexos TE
Mesencefalo	Pupilas fixas dilatadas	Pupilas fixas dilatadas	Pupilas médias ou dilatadas fixas	Pupilas médias ou dilatadas fixas
Ponte	Corneano	Corneano e óculo cefálico	Corneano, óculo cefálico e vestíbulo calórico	Corneano, óculo cefálico e vestíbulo calórico
Bulbo	Vômito	Tosse	Tosse	Tosse
Movimentos espontâneos	Ausência	Ausência	Permitidos	Permitidos
Reflexos medulares	Ausencia	Permitidos	Permitidos	Permitidos
Exame complementar	EEG Obrigatório	Não necessário	Não obrigatório ASD, EEG, TCD, SPECT, Cintilografia, Ext. O2	Obrigatório ASD, EEG, TCD, SPECT, PIC Cintilografia, Ext. O2
Intervarlar	Dois exames 24 hs	Três exames 6hs	Dois exames 6 hs	Dois exames 6hs
N de médicos	Um médico	Três médicos	Um médico	Dois médicos
Respaldo legal	Não	Não	Sim	Sim

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K, et al. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med.* 2014 Jun;40(6):788-97.
2. Chassé M, Glen P, Doyle MA, McIntyre L, English SW, Knoll G, et al. Ancillary testing for diagnosis of brain death: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013 Nov 9;2:100.
3. Wijdevicks EFM. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58(1):20–5.
4. Roberts DJ, MacCulloch KAM, Hall RI. Should ancillary brain blood flow analyses play a larger role in the neurological determination of death? *Can J Anesth.* 2010;57(10):927-35.
5. Taylor T, Dineen RA, Gardiner DC, Buss CH, Howatson A, Pace NL. Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009694.
6. Frampas E, Videcoq M, Kerviler E, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1566-70.
7. Bohatyrewicz R, Sawicki M, Walecka A, Walecki J, Rowinski O, Bohatyrewicz A, et al. Computed tomographic angiography and perfusion in the diagnosis of brain death. *Transpl Proc.* 2010;42(10):3941–6.
8. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, Strecker G, Savage J, Gauthier JY, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain death. *J Neuroradiol.* 2006;33(2):90–5.
9. Young GB, Lee D. A critique of ancillary tests for brain death. *Neurocrit Care.* 2004;1(4):499–508.
10. Qureshi AI, Kirmani JF, Xavier AR, Siddiqui AM. Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. *Neurology.* 2004 Feb 24;62(4):652-3.
11. Chakraborty S, Kenny SA, Adas RA. The use of dynamic computed tomographic angiography ancillary to the diagnosis of brain death. *Can Assoc Radiol J.* 2013 Aug;64(3):253-7.

12. Hvas CL, Nielsen TK, Barklin A, Sørensen JC, Pedersen M, Andersen G, et al. Brain death induced by cerebral hemorrhage - a new porcine model evaluated by CT angiography. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Sep;56(8):995-1005.
13. Heran MKS, Heran NS, Shemie SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(4):409–19.
14. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults. *Neurology*. 2010;74(23):1911.
15. Morato, EG. Brain death: essentials concepts, diagnosis and update. *Rev Med Minas Gerais*. 2009; 19(3): 227-36.
16. Academy of Medical Royal Colleges. *A code of practice for the diagnosis and confirmation of death*. London 2008.
17. Schein AE, Carvalho PR, Rocha TS, Guedes RR, Moschetti L, La Salvia JC, et al. Evaluation of intensivists' knowledge on brain death. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008 Jun;20(2):144-8.
18. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.480. *A morte encefálica será caracterizada através da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para determinadas faixas etárias*. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 1997 21 ago. nº.160.
19. Shiffman M. *De Anima: on the Soul*. Focus Publishing/R. ISBN 978-1585102488 Pullins Company, 2011.
20. Luce JM. The uncommon case of Jahi McMath. *Chest*. 2015 Apr;147(4):1144-51.
21. Marino IR, Cirillo C. An abridged photographic history of organ transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2014 Mar;12(Suppl 1):11-6.
22. Jonsen AR. The ethics of organ transplantation: a brief history. *Virtual Mentor*. 2012 Mar 1;14(3):264-8.
23. McRae D. *Every second counts*. New York: Berkley 2014.
24. Guidelines for the determination of death: report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's commission for the study of ethical problems in medicine and biochemical and behavioral research. *JAMA* 1981;246:2184-6.

25. Brasil. Ministério da Saúde. *Methodological guideline: development of systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies*. ISBN 978-85-334-2129-5.
26. Reitsma JB, Moons KG, Bossuyt PM, Linnet K. Systematic reviews of studies quantifying the accuracy of diagnostic tests and markers. *Clin Chem*. 2012 Nov;58(11):1534-45.
27. Welschehold S, Boor S, Reuland K, Thömke F, Kerz T, Reuland A, et al. Technical aids in the diagnosis of brain death: a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(39):624-30.
28. Rieke A, Regli B, Mattle HP, Brekenfeld C, Gralla J, Schroth G, et al. Computed tomography angiography (CTA) to prove circulatory arrest for the diagnosis of brain death in the context of organ transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13261.
29. Berenguer C, Davis FE, Howington JU. Brain death confirmation: comparison of computed tomographic angiography with nuclear medicine perfusion scan. *J Trauma*. 2010;68:553–9.
30. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, Marro B, Payen L, Lember N, et al. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2129-35.
31. Combes JC, Chomel A, Ricolfi F, d'Athis P, Freysz M. Reliability of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Transpl Proc*. 2007;39(1):16–20.
32. Escudero D, Otero J, Marques L, Parra D, Gonzalo JA, Albaiceta GM, et al. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):261-71.
33. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soullou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(4):641–7.
34. Welschehold S, Kerz T, Boor S, Reuland K, Thömke F, Reuland A, et al. Computed tomographic angiography as a useful adjunct in the diagnosis of brain death. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(5):1279–85.
35. Société Française de Neuroradiologie; Société Française de Radiologie; Agence de la Biomédecine. Recommendations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography. *J Neuroradiol*. 2011Mar;38(1):36-9.

36. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS): *The ANZICS statement on death and organ donation* (3rd Ed). Melbourne: ANZICS, 2013.
37. Shemie SD, Lee D, Sharpe M, Tampieri D, Young B; Canadian Critical Care Society. Brain blood flow in the neurological determination of death: Canadian expert report. *Can J Neurol Sci.* 2008;35(5):140-5.
38. Munari M, Zucchetta P, Carollo C, Gallo F, De Nardin M, Marzola MC, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: comparison between SPECT and contrast angiography. *Crit Care Med.* 2005 Sep;33(9):2068-73.
39. Young GB, Shemie SD, Doig CJ, Teitelbaum J. Brief review: the role of ancillary tests in the neurological determination of death. *Can J Anesth.* 2006;53(6):620-7.
40. Kramer AH, Roberts DJ. Computed tomography angiography in the diagnosis of brain death: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2014 Dec;21(3):539-50.
41. Musacchio M, Meyer A, Manoila I, Lebidensky A, Zink JC, Oesterlé H, et al. CT angiography in brain death diagnosis: clinical experience in 184 patients. *Neuroradiology.* 2010;29:46–7..
42. Shankar JJ, Vandorpe R. CT perfusion for confirmation brain death. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(6):1175–9.
43. Krischeff II, Pinto RS, George AE, Braunstein P, Korein J. Angiographic findings in brain death. *Ann NY Acad Sci.* 1978;315:168.
44. Greer DM, Strozyk D, Schwamm LH. False positive CT angiography in brain death. *Neurocrit Care.* 2009;11(2):272-5.
45. Etievent G, Boutet C, Duband S, Barral FG. Modifications post-mortem des structures cérébrales en imagerie médicale. *J Neuroradiol.* 2014; 41(1):14-5.
46. Savard M, Turgeon AF, Gariépy JL, Trottier F, Langevin S. Selective 4 vessel angiography in brain death: a retrospective study. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(4):492–7.
47. Frisardi F, Stefanini M, Natoli S, Cama V, Loreni G, Di Giuliano F, et al. Decompressive craniectomy may cause diagnostic challenges to assess brain death by computed tomography angiography. *Minerva Anesthesiol.* 2014 Jan;80(1):113-8.
48. Marchand A, Raoult H, Seguin P, Malledant Y, Ferré JC, Gauthier JY. Mort encéphalique: vers de nouveaux critères de confirmation angioscannographique? *J Neuroradiol.* 2014; 41(1):14.

49. Rodallec MH, Krainik A, Feydy A, Hélias A, Colombani JM, Jullès MC, et al. Cerebral venous thrombosis and multidetector CT angiography: tips and tricks. *Radiographics*. 2006 Oct;26(Suppl 1):S5-18; discussion S42-3.
50. Young GB. Brain drain: using the deep venous system to declare brain death. *Can J Neurol Sci*. 2010 Jul;37(4):429-30.
51. Bertagna F, Barozzi O, Puta E, Lucchini S, Paghera B, Savelli G, et al. Residual brain viability, evaluated by (99m)Tc-ECD SPECT, in patients with suspected brain death and with confounding clinical factors. *Nucl Med Commun*. 2009 Oct;30(10):815-21.
52. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Safranow K, Walecka A, Walecki J, Rowinski O, et al. Dynamic evaluation of stasis filling phenomenon with computed tomography in diagnosis of brain death. *Neuroradiology*. 2013;55(9):1061–9.

10 APÊNDICE

10.1 APÊNDICE A – Artigo referente à Dissertação publicado no *Journal of Neuroradiology*

REVIEW

Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review

Sérgio Brasil^{a,*}, Edson Bor-Seng-Shu^{a,*},
 Marcelo de-Lima-Oliveira^a, Milena K. Azevedo^a,
 Manoel J. Teixeira^a, Luca Bernardo^b, Wanderley M. Bernardo^b

^a University of São Paulo, School of Medicine, Hospital das Clínicas, Division of Neurological Surgery, São Paulo, Brazil

^b University of São Paulo, School of Medicine, São Paulo, Brazil

KEYWORDS

Brain death;
 Angiography;
 Computed perfusion
 tomography;
 Computed
 tomography
 angiography

Summary

Background: Several complications make the diagnosis of brain death (BD) medically challenging and a complimentary method is needed for confirmation. In this context, computed tomography angiography (CTA) and computed tomography perfusion (CTP) could represent valuable alternatives; however, the reliability of CTA and CTP for confirming brain circulatory arrest remains unclear.

Methods: A systematic review was performed to identify relevant studies regarding the use of CTA and CTP as ancillary tests for BD confirmation.

Results: Three hundred twenty-two patients were eligible for the meta-analysis, which exhibited 87.5% sensitivity. CTA image evaluation protocol exhibited variations between medical institutions regarding which intracranial vessels should be considered to determine positive or negative test results.

Conclusions: For patients who were previously diagnosed with BD according to clinical criteria, CTA demonstrated high sensitivity to provide radiologic confirmation. The current evidence that supports the use of CTA in BD diagnosis is comparable to other methods applied worldwide.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abbreviations: BD, brain death; TCD, transcranial Doppler; EEG, electroencephalogram; ICV, internal cerebral vein; DSA, digital subtraction angiography; CNS, central nervous system.

* Corresponding authors: Edson Bor-Seng-Shu: Rua Loefgreen, 1272, CEP 04040-001, São Paulo, SP, Brazil; Sérgio Brasil: Rua Bernardo dos Santos, 10, CEP 05542-000, São Paulo, SP, Brazil.

E-mail addresses: sbrasil@usp.br (S. Brasil), edsonshu@hotmail.com (E. Bor-Seng-Shu).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2015.07.006>
 0150-9861/© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Brasil S, et al. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. *J Neuroradiol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2015.07.006>

Introduction

The increasing demand for organ transplantation, as well as the dependence on cadaveric donors, has increased the need for methods to assist in the earlier diagnosis of brain death (BD). The issue regarding a BD diagnosis is primarily clinical [1], entailing the need to avoid misinterpretation. Therefore, in cases of facial trauma, given that the presence of central nervous system (CNS)-depressing agents, chronic obstructive pulmonary disease, and certain other conditions may compromise verification of brain stem reflexes and positive apnea testing in a comatose patient, a confirmatory test should be applied [2]. However, in many countries, these ancillary tests are legally required in all cases to confirm the diagnosis when BD is considered [3–6].

The absence of brain blood flow or perfusion is often accepted as evidence of BD [4], and many ancillary tests may assist in its detection. Four-vessel digital subtraction angiography (DSA) is considered the gold standard [7–9] because of its high sensitivity and specificity for the identification of brain blood flow. However, this method suffers from serious drawbacks, such as the large quantity of contrast medium needed, its invasiveness, the need for an expert physician and the lack of angiographic equipment in many hospitals.

Computed tomography angiography (CTA) and computed tomography perfusion (CTP) can be used to evaluate intracranial vessels [8–11]. Both methods can acquire images promptly; require only one peripheral vein for contrast administration. The cost is lower than that of DSA, and tomographic devices are more widely available. Despite clear advantages, CTA and CTP are still not approved to assess BD in many countries because of the lack of existing evidence [12,13,30].

If proven, these methods could become routine options for this purpose and might promote organ donation. These conditions justified a systematic review of medical databases to verify the reliability of CTA and CTP for diagnosing BD.

Objective

This review assesses the accuracy of CTA and CTP in confirming BD. Hypothetically, these methods could be added to the BD ancillary test arsenal in areas where they are currently not a routine practice.

Materials and methods

Search strategy

An extensive search was performed of online databases, including MEDLINE, the Cochrane Library, Embase, and LILACS. The Boolean operator "and" was used to combine the ancillary test CTA and BD in the search. The Boolean operator "or" was used to discriminate similar tests, such as angiography, angiogram, tomography, ancillary tests, neurological death and circulatory arrest. Table 1 describes the results of the search.

The same searches were repeated in all databases, although the number of relevant studies retrieved did not increase.

Table 1 Medical subject headings (MeSH) applied for the search in MEDLINE and their respective results.

MeSH terms	Number of studies identified
CT angiography and brain death	122
Angiography and brain death	890
Angiography and circulatory arrest	493
Angiography and neurological death	349
Angiogram and brain death	918
Tomography and brain death	2944
Ancillary test and brain death	27

Study quality was assessed independently by two authors (SB and MKA). Studies were classified as high- or low-quality or non-valid according to the Dutch Cochrane Center guidelines published to evaluate diagnostic methods. Four criteria were used:

- (1) the presence of an independent blind comparison with a reference (gold) standard;
- (2) the population studied included an appropriate spectrum of patients to whom the test would be applied in clinical practice;
- (3) the inclusion of consecutive patients who fulfilled the inclusion criteria;
- (4) a sufficient description of the CTA technique to enable reproduction of the method.

High-quality studies fulfilled all four criteria. Low-quality studies fulfilled criterion (1) (although not necessarily a blind comparison with a reference [gold] standard) and criterion (4). All other studies were categorized as non-valid studies.

Additionally, the studies were submitted to the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS 2, Table 2) tool, an acknowledged instrument recommended for use in systematic reviews to evaluate diagnostic test quality and assess the risk of bias in study design and applicability.

Inclusion criteria and data extraction

The exclusion criteria involved:

- all studies that did not apply CTA or CTP as the confirmatory test for BD;
 - studies that were not published in English if it was not possible to contact the authors;
 - case reports or very small series (under 10 patients enrolled);
 - abstracts, reviews or research protocols;
 - animal studies.
- Divergence in study selection was resolved by discussion until agreement.

Statistical analysis

For the statistical analyses, only studies that investigated the usefulness of CTA [7,9,14–20] and/or CTP [8,21] in the evaluation of BD in patients were included. Using

the data of agreement (true positive) and disagreement (false negative) between the tests (CTA or CTP) and the gold standard (varied) in BD patients, the test sensitivity was calculated from a 95% confidence interval using the software CATMAKER calculator (available at www.cebm.net/catmaker-ebm-calculators). It was not possible to calculate specificity due to the lack of false positives (all patients were brain-dead). The meta-analysis graphical expression of the sensitivity of all included studies was performed using the Review Manager (RevMan) computer program software (version 5.3; Copenhagen, Denmark; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

Although the use of CTA was initiated in 1992, spiral CT has been used since 1989 as a tomographic method to investigate brain circulation [5]; it was therefore included in this review. Small series [22,23] or non-English language studies were included to provide further information regarding BD diagnosis. Two authors [9,19] were contacted to address uncertainties associated with their respective studies.

Many citations from the reference lists of each identified study were assessed, including other reviews regarding the use of ancillary testing of brain blood flow to confirm BD [5,11,24–27].

Results

Number of identified studies

We identified eight observational, prospective, non-randomized series [7–9,15–17,19,21], one case/control study [18], one observational cohort [20] and one transversal retrospective study [14]. All studies were considered to be of low quality according to the applied criteria, and none of the studies was considered to be non-valid, based on agreement among the researchers (SB and MKA).

Characteristics of included trials

The studies were conducted from 1998 to 2014 and included single- and multicenter studies from medical centers in Europe and North America. The retrieved studies included

adults of both sexes, and the clinical examinations were consistent with BD resulting from head trauma, ischemic stroke, intracranial hemorrhage, brain tumor, cerebral anoxia, meningitis or cerebral venous sinus thrombosis.

Following the exclusion of patients with hypothermia or who used CNS depressants, patients were selected according to clinical criteria exclusively [7–9], or they had BD confirmed via a clinical evaluation in addition to an ancillary test prior to or after the use of CTA/CTP, such as an electroencephalogram (EEG) [16,19,21], evoked potentials [21], the nuclear medicine perfusion test (NMPT) [15], transcranial Doppler (TCD) [19,21] and DSA [9,21].

Welschehold et al. published four papers from the same unique sample; we selected the study that included the largest number of patients [19]. Another study was designed to submit suspected brain-dead patients to CTA prior to clinical assessment for BD. After clinical confirmation, the patients were subsequently submitted to CTA again [20].

Two series used CTP in addition to CTA [8,21]. A paper describing the use of CTP exclusively for BD diagnosis was not found.

Images were evaluated by radiologists who were blind to the secondary ancillary tests, but the radiologists were not blind to the clinical state of the patients.

Various devices were used in the identified studies, including a Siemens Sensation 64 [8,15], 8-slice GE Light-Speed Ultra [14], 16-slice Somatom Sensation 16 CT [14,16], 32-slice Aquilion20, Multislice Detector Tomographer Aquilion 64 Toshiba [21], and GE High Speed CT Scan [17].

The protocol for contrast administration in all cases was in the temporal superficial arteries or the proximal and middle portions of the arteries from the aortic arch [14]. Images were then acquired at 20, 30 and 60 seconds following contrast injection.

None of the reports described renal dysfunction after contrast administration.

Outcome measures

Table 2 describes the results of the QUADAS 2 signaling questions to assist in judgments regarding the risk of bias. For PAGI: Table 2 should appear in this section

Table 2 QUADAS 2 criteria.

Study	Risk of bias				Applicability concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Dupas et al., 1998	HR	LR	LR	HR	LR	LR	LR
Leclerc et al., 2006	HR	LR	HR	HR	LR	LR	HR
Combes et al., 2007	HR	LR	LR	?	LR	LR	LR
Quesnel et al., 2007	HR	LR	LR	?	LR	LR	HR
Frampas et al., 2009	HR	LR	HR	HR	LR	LR	LR
Escudero et al., 2009	HR	HR	LR	HR	LR	LR	LR
Bohatyrewicz et al., 2010	HR	LR	LR	?	LR	LR	LR
Berenguer et al., 2010	HR	HR	LR	LR	LR	LR	LR
Rieke et al., 2011	HR	LR	HR	HR	LR	LR	HR
Welschehold et al., 2012	HR	LR	LR	HR	LR	LR	LR
Welschehold et al., 2013	HR	LR	LR	HR	LR	LR	LR

LR: low risk; HR: high risk; ?: unclear risk.

Please cite this article in press as: Brasil S, et al. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. J Neuroradiol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2015.07.006>

Table 3 CTA criteria for BD from Rieke et al.

1 point each for non-opacification of the	7-point score (Dupas et al., 1998)	4-point score (Frampas et al., 2009)
Terminal branches (M4) of the right MCA	1 point	1 point
Terminal branches (M4) of the left MCA	1 point	1 point
Right pericallosal artery	1 point	
Left pericallosal artery (A3)	1 point	
Right internal cerebral vein	1 point	1 point
Left internal cerebral vein	1 point	1 point
Great cerebral vein	1 point	
Sum	7 points	4 points

A risk of bias concerning patient selection was noted because all studies were conducted on a BD or likely BD population. Furthermore, Berenguer et al. did not submit the entire sample to the apnea test, and no explanation was provided. The risk of bias in reference to the index test is offered as an explanation for the lack of venous phase tomographic assessment in the studies of Escudero et al. and Berenguer et al.

Leclerc et al., Frampas et al. and Rieke et al. compared the results of CTA exclusively with clinical evaluations of the sample, and no reference standard was used. Bohatyrewicz et al. reported a 12- to 48-hour delay between CTA/CTP and DSA. Quesnel et al. did not describe the time between tests, and Combes et al. reported that EEG was available at the time of CTA in just 48% of the sample. All of these studies were categorized as exhibiting unclear flow and timing risk of bias. All other studies, except for Berenguer et al., submitted patients to various reference standards, which could have increased the risk of bias. The applicability concerns were satisfactory for all studies, except those that did not compare CTA or CTA/CTP to another reference standard.

The sensitivity of CTA regarding the confirmation of BD ranged from 52.4 [17] to 100% [8,18]; this range was likely because of the heterogeneity in image interpretation between studies. The criteria (Table 3) were labeled according to a 7-point score (based on the lack of opacification for the pericallosal and cortical segments of the MCAs, internal cerebral veins (ICVs), and 1 great cerebral vein), as proposed by Dupas et al. [18], or according to a 4-point score (based exclusively on the lack of opacification of the MCA cortical branches and ICVs), as proposed by Frampas et al. [7] and accepted by the French Radiology Society [28].

None of the studies described the interval between acquiring and reading the images. Additionally, there was no lack of agreement about CTA scores between the radiologists involved. Inter-observer scores were not evaluated.

As expected, the CTA sensitivity was lower when the 7-point score was used; Combes et al. [17] reported a

30.2% false negative rate. It was not possible to verify CTA specificity because no eligible controls were assessed. Welschehold et al. observed 90% specificity visualizing circulatory arrest at the magnum foramen level in three patients who were considered controls, despite the absence of certain brain stem reflexes in these patients.

A well-known phenomenon called stasis filling, which is primarily associated with DSA, was also observed in CTA. This phenomenon is explained by the pool of contrast medium conducted within the cranial space, especially from the external carotid artery collaterals [7,14,18,29,30]. Hence, proximal Willis polygon vessels may display opacification even in brain-dead patients. Post-mortem imaging studies have observed circulatory stasis of basal vessels even 24 hours after complete death [31].

Table 4 shows the total number of BD patients enrolled in each study and the opacified intracranial vessels assessed according to the 4-point score.

Three hundred seventy-one clinically BD patients underwent CTA; 322 patients exhibited the complete absence of intracranial vessel opacification, 40 patients exhibited at least one opacified cortical MCA, and only 9 patients exhibited at least one opacified ICV.

Fig. 1 displays the statistical analyses of the results standardized to the 4-point score.

By standardizing the obtained data to the 4-point score in the 8 studies in which this approach was feasible, we were able to obtain a sensitivity of approximately 87.5%. Forty of the 322 patients exhibited opacification of either a cortical artery or internal cerebral veins. This value is excluding Berenguer et al. and Escudero et al. because they did not evaluate the venous phase and Welschehold et al., 2013 because that study was part of a larger sample. The sensitivity may increase to 97.5% when exclusively considering ICVs.

Discussion

Some conditions are not compatible with the application of clinical criteria for BD, e.g., when a complete examination of brain stem reflexes is impossible, neuromuscular paralysis or heavy sedation is present, or, in some patients, the apnea test is precluded (respiratory instability or high cervical spine injury) or not valid (high carbon dioxide retainers); ancillary tests become essential in these situations. Some countries worldwide legally require complementary tests in all BD suspected cases [13,32].

Currently, high-quality evidence is missing regarding DSA and the other most accepted techniques [11,12], including single-photon emission computed tomography (SPECT) [33]. In the United Kingdom, the irreversible loss of brain stem functions is compatible with BD [12,34,35], in which the application of an ancillary test is optional [5,36]. Otherwise, in Brazil, for example, in addition to the assessment of the absence of functions in the entire encephalon, ancillary tests remain mandatory; being TCD, EEG and DSA the most commonly used ancillary methods to diagnose BD. TCD and EEG are both operator-dependent exams, and the latter exam is influenced by sedative drugs or other confounding factors [11]. DSA is an invasive method

Table 4 Results categorized in accordance to the 4 point score.

Series	N	Complete opacification absence	Cortical MCA opacification	ICV opacification
Dupas et al., 1998	14	14	0	0
Leclerc et al., 2006	15	14	1	0
Combes et al., 2007	43	35	7	1
Quesnel et al., 2007	21	13	7	2
Frampas et al., 2009	105	90	15	2
Escudero et al., 2009	27	24	U	NA
Bohatyrewicz et al., 2010	24	24	0	0
Berenguer et al., 2010	22	19	U	NA
Rieke et al., 2011	29	22	6	4
Welschehold et al., 2012	71	67	4	0
Welschehold et al., 2013	(30)	(29)	(1)	0
Total	371	322	40	9

N: sample total; MCA: middle cerebral artery; ICV: internal cerebral vein; U: unclear; NA: not available.

[22] and, similar to TCD and EEG, may be not widely available in hospitals.

Kramer et al. recently published a meta-analysis on the use of CTA to diagnose BD. The authors concluded that the routine use of CTA as a supplementary BD diagnostic test is not recommended until the CTA diagnostic criteria have undergone further refinement and prospective validation [37]. The studies included in both meta-analyses were the same, with the exception of one abstract [38] and one retrospective evaluation of CTP that assessed BD in 11 patients [39] identified by Kramer et al. The overall quality of these studies was low, especially because of the lack of information regarding:

- how a BD clinical diagnosis was performed;
- if the radiologists engaged were blinded;
- if patients were consecutively selected;
- furthermore, the time interval between CTA/CTP and the gold standard was excessively delayed in some instances.

Additionally, CTA and CTP were exclusively applied in patients who were previously considered brain-dead. One study [20] differed from the other studies and may be considered higher quality; however, a risk of bias related to patient selection should be noted. A second limiting factor was the heterogeneity among the included studies, especially in

terms of the various CTA imaging evaluation criteria used for BD diagnosis. Moreover, the ancillary tests used to compare CTA/CTP varied within the same study in some cases.

Although low-quality studies were identified in our search, the present meta-analysis of 322 patients indicated 87.5% sensitivity, as shown in Fig. 1. This result could encourage trusting CTA as a reliable technique when performed in patients who first undergo a complete, well-designed clinical assessment for BD, as concluded by Taylor et al. in a systematic review [5]. CTA cannot be used to properly evaluate the encephalic microvasculature; however, in most BD cases, it can be used to identify the complete absence of brain blood flow or the opacification of proximal arterial vessels, as shown in Table 4.

CTA identifies similar behaviors compared with the other methods used to evaluate brain blood circulation [6,10]. This technique is not able to measure the mean blood transit time or visualize intracranial vessels in a case of slowed flow. However, similar to other techniques used to evaluate brain blood flow, including DSA, brain blood circulation may not be completely absent at the time of clinical BD diagnosis. This is especially true if the intracranial pressure has not yet increased to critical levels, which subsequently leads to the complete cessation of intracranial circulation [6,10]. Furthermore, the presence of a skull defect, as in the case of an extensive fracture or decompressive craniectomy, could

Figure 1 4-point score CTA sensitivity ranged from 65% (one study) to 100% (two studies). Sensitivity was over 80% in 85% of the studies. Mean sensitivity was $86.7\% \pm 7.8\%$. TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative.

Please cite this article in press as: Brasil S, et al. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. J Neuroradiol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2015.07.006>

delay reaching the 4-point score [32] until the skin stretches to its limit. This condition may make it possible for opacification to be displayed in cortical vessels for a longer time, despite the fact that an absence of deep venous drainage appears to be maintained [40]. The studies evaluated in this review excluded hypothermia or hypotension, and images were obtained at 20, 30 and 60 seconds after contrast administration, which is sufficient time to observe the contrast transit in the encephalon.

One patient in the entire sample died as a consequence of thrombosis of the superior sagittal sinus. Hypothetically, a deep venous thrombosis (DVT) could preclude obtaining the 4-point score by CTA, although the infarction of the basal ganglia and mesencephalon associated with the opacification of the distal ACM bilaterally may suggest DVT. Additionally, this condition rarely exclusively affects the deep brain drainage system and obstructs it completely [41].

In 2006, Leclerc et al. concluded that the best criterion to confirm BD using CTA was verification of the absence of opacification in cortical MCAs and ICVs, and the first consensus about CTA scores was determined by the French Society of Neuroradiology in the 2007. Furthermore, the French expert consensus has advised extension of CTA scans to the thorax and abdomen of potential organ donors to verify possible lesions that may have previously gone unnoticed [42]. In 2010, Young [43] suggested that brain drainage should be the focus of BD investigations because of the possibility of brain perfusion in a subset of brain-dead patients. Moreover, up to 25% of patients with BD may exhibit residual blood perfusion on SPECT scans in small cerebral areas for various time periods [44]. Sawicki et al. [45] investigated the stasis filling phenomenon using perfusion computerized tomography and calculating the mean blood transit time in BD patients. The authors concluded that this phenomenon is not compatible with neuronal survival. Recent investigations, especially since 2009, have considered exclusive evaluations of distal arterial cortical segments and deep brain drainage as reliable for BD diagnosis [7,9,19,25,28].

Although CTP is able to measure the mean transit time of blood circulation in the brain, this test suffers from drawbacks, such as the need for a greater amount of contrast medium (although the use of contrast medium did not affect graft function or survival [46]), the inability to evaluate all brain tissues, the increased time to obtain and process images, and the decreased sensitivity compared with CTA [11]. Limitations that are common to both methods include the need to transfer these patients to the radiology department and the need for modern CT devices.

CTA evidence level to confirm BD is comparable to other brain blood circulation ancillary tests that are currently applied. Regarding future investigations, we address the need to include a sample of eligible controls to obtain conditions suitable for comparison between groups, to assess inter-observer scores and to calculate the CTA specificity during the evaluation of cortical perfusion and brain drainage.

Conclusions

For patients who fulfill clinical BD criteria, the use of CTA with a 4-point score demonstrated high sensitivity

to confirm the diagnosis. However, the use of CTA with a 7-point score is not recommended. Current evidence does not support the use of CTA or CTP as screening exams for BD. CTP does not offer advantages over CTA; however, further investigations regarding BD diagnosis using these methods should be conducted.

Contributorship statement

The idea for the article was of Professor Edson Bor-Seng-Shu. Sergio Brasil performed the literature search, wrote the article, and is the guarantor of the paper. Milena Azevedo performed a parallel search, and Wanderley Bernardo and Luca Bernardo the statistical analysis. Professors Edson and Manoel Jacobsen with the aid of Marcelo Oliveira critically revised and authorized its submission.

Data sharing

There is no unpublished data available from this study. Results have not been presented in any meeting to the date.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Shemie SD, Hornby L, Baker A, et al. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med* 2014;40(6):788–97. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3242-7> [Epub 2014 Mar 25].
- [2] Chassé M, Glen P, Doyle MA, et al. Ancillary testing for diagnosis of brain death: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013;2:100. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-2-100>.
- [3] Wijdicks EFM. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:20–5.
- [4] Roberts DJ, MacCulloch KAM, et al. Should ancillary brain blood flow analyses play a larger role in the neurological determination of death? *Can J Anesth* 2010;57:927–35.
- [5] Taylor T, Dineen RA, Gardiner DC, et al. Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009694.
- [6] Savard M, Turgeon AF, Gariépy JL, et al. Selective 4 vessel angiography in brain death: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 2010;37:492–7.

Please cite this article in press as: Brasil S, et al. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. *J Neuroradiol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneurad.2015.07.006>

- [7] Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1566–70.
- [8] Bohatyrewicz R, Sawicki M, Walecka A, et al. Computed tomographic angiography and perfusion in the diagnosis of brain death. *Transpl Proc* 2010;42:3941–6.
- [9] Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain death. *J Neuroradiol* 2006;33:90–5.
- [10] Young GB, Lee D. A critique of ancillary tests for brain death. *Neurocrit Care* 2004;1:499–508.
- [11] Heran MKS, Heran NS, Shemie SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci* 2008;35:409–19.
- [12] Wijdticks EFM, Varelas PN, et al. The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults. *Neurology* 2010;74:1911.
- [13] Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.480. A morte encefálica será caracterizada através da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para determinadas faixas etárias. D.O.U., Poder Executivo, DF 1997;160(1) [p.18.227-8] http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/1997/1480_1997.html.
- [14] Riecke A, Regli B, Mattie HP, et al. Computed tomography angiography (CTA) to prove circulatory arrest for the diagnosis of brain death in the context of organ transplantation. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13261.
- [15] Berenguer C, Davis FE, Howington JU. Brain death confirmation: comparison of computed tomographic angiography with nuclear medicine perfusion scan. *J Trauma* 2010;68:553–9.
- [16] Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, et al. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 2007;33:2129–35.
- [17] Combes JC, Chomel A, Ricolfi F, et al. Reliability of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Transpl Proc* 2007;39:16–20.
- [18] Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, et al. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:641–7.
- [19] Welschehold S, Boor S, Reuland K, et al. Technical aids in the diagnosis of brain death: a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:624.
- [20] Welschehold S, Kerz T, Boor S, et al. Computed tomographic angiography as a useful adjunct in the diagnosis of brain death. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1279–85.
- [21] Escudero D, Otero J, Marques L, et al. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. *Neurocrit Care* 2009;11:261–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-009-9243-7>.
- [22] Qureshi AI, Kirmani JF, Xavier AR, Siddiqui AM. Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. *Neurology* 2004;62(4):652–3.
- [23] Chakraborty S, Kenny SA, Adas RA. The use of dynamic computed tomographic angiography ancillary to the diagnosis of brain death. *Can Assoc Radiol J* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2012.04.005> [pii: S0846-5371(12)00044-7].
- [24] Shemie SD, Lee D, Sharpe M, et al. Brain blood flow in the neurological determination of death: Canadian expert report. *Can J Neurol Sci* 2008;35:140–5.
- [25] Young GB, Shemie SD, et al. Brief review: the role of ancillary tests in the neurological determination of death. *Can J Anesth* 2006;53(6):620–7.
- [26] Hvas CL, Nielsen TK, Barklin A, et al. Brain death induced by cerebral hemorrhage – a new porcine model evaluated by CT angiography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(8):995–1005, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02682.x> [Epub 2012 Mar 12].
- [27] Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS). The ANZICS statement on death and organ donation. 3rd Ed Melbourne: ANZICS; 2013. Available at: <http://www.anzics.com.au/death-and-organ-donation> (Accessed March 2014).
- [28] Société Française de Neuroradiologie, Société Française de Radiologie, Agence de la Biomédecine. Recommandations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography. *J Neuroradiol* 2011;38(1):36–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2011.01.001> [Epub 2011 Mar 1].
- [29] Krischeff II, Pinto RS, George AE, et al. Angiographic findings in brain death. *Ann NY Acad Sci* 1978;315:168.
- [30] Greer DM, Strozzyk D, Schwamm LH. False positive CT angiography in brain death. *Neurocrit Care* 2009;11:272–5.
- [31] Etievent G, Boutet C, Duband S, et al. Modifications post-mortem des structures cérébrales en imagerie médicale. *J Neuroradiol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2014.01.040>.
- [32] Frisardi F, Stefanini M, Natoli S, et al. Decompressive craniectomy may cause diagnostic challenges to assess brain death by computed tomography angiography. *Minerva Anestesiol* 2014;80(1):113–8 [Epub 2013 May 23].
- [33] Munari M, Zucchetto P, Carollo C, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: comparison between SPECT and contrast angiography. *Crit Care Med* 2005;33(9):2068–73.
- [34] Academy of Medical Royal Colleges. A code of practice for the diagnosis and confirmation of death. London: Academy of Medical Royal Colleges; 2008. Available at: www.aomrc.org.uk/doc.view/42-a-code-of-practice-for-the-diagnosis-and-confirmation-of-death (Accessed March 2014).
- [35] Guidelines for the determination of death: report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's commission for the study of ethical problems in medicine and biochemical and behavioral research. *JAMA* 1981;246:2184–6.
- [36] Wijdticks EFM. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. *Neurology* 2010;75:77–83.
- [37] Kramer AH, Roberts DJ. Computed tomography angiography in the diagnosis of brain death: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 2014, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-014-9997-4>.
- [38] Musacchio M, Meyer A, Manoia I, et al. CT angiography in brain death diagnosis: clinical experience in 184 patients. *Neuroradiology* 2010;29:46–7.
- [39] Shankar JJ, Vandorpe R. CT perfusion for confirmation brain death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1175–9.
- [40] Marchand A, Raoult H, Seguin P, et al. Mort encéphalique : vers de nouveaux critères de confirmation angioscannographique? *J Neuroradiol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2014.01.039>.
- [41] Rodallec MH, Krainik A, Feydy A, et al. Cerebral venous thrombosis and multidetector CT angiography: tips and tricks. *Radiographics* 2006;26(Suppl. 1):S5–18 [discussion S42–3].
- [42] Boulard G, Guiot P, Pottecher T, et al. Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique d'un prélèvement d'organes. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:836–43.
- [43] Young GB. Brain drain: using the deep venous system to declare brain death. *Can J Neurol Sci* 2010;37(4):429–30.
- [44] Bertagna F, Barozzi O, Puta E, et al. Residual brain viability, evaluated by (99m)Tc-ECD SPECT, in patients with suspected

Please cite this article in press as: Brasil S, et al. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. *J Neuroradiol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2015.07.006>

+Model
NEURAD-534; No. of Pages 8

ARTICLE IN PRESS

8

S. Brasil et al.

- brain death and with confounding clinical factors. *Nucl Med Commun* 2009;30(10):815–21.
- [45] Sawicki M, Bohatyrewicz R, Safranow K, et al. Dynamic evaluation of stasis filling phenomenon with computed tomography in diagnosis of brain death. *Neuroradiology* 2013;55:1061–9.
- [46] Vigneau C, Fulgencio JP, Godier A, et al. The use of contrast media in deceased kidney donors does not affect initial graft function or graft survival. *Kidney Int* 2006;70:1149–54.

Please cite this article in press as: Brasil S, et al. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. *J Neuroradiol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2015.07.006>