

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VALÉRIA CRISTINA SCAVASINE

AVALIAÇÃO AUTOMATIZADA DA TOMOGRAFIA DE CRÂNIO NO AVC
ISQUÊMICO AGUDO: IMPACTO NA TOMADA DE DECISÃO E
CORRELAÇÃO COM DESFECHOS

CURITIBA-PR

2023

VALÉRIA CRISTINA SCAVASINE

AVALIAÇÃO AUTOMATIZADA DA TOMOGRAFIA DE CRÂNIO NO AVC
ISQUÊMICO AGUDO: IMPACTO NA TOMADA DE DECISÃO E CORRELAÇÃO
COM DESFECHOS

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Viviane de Hiroki Flumignan Zétola

Co-orientador: Dr. Marcos Christiano Lange

CURITIBA-PR

2023

S288 Scavasine, Valéria Cristina
Avaliação automatizada da tomografia de crânio no AVC
isquêmico agudo: impacto na tomada de decisão e correlação
com desfechos [recurso eletrônico] / Valéria Cristina Scavasine
– Curitiba, 2023.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências
da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Viviane de Hiroki Flumignan Zétola

1. Acidente Vascular Cerebral. 2. Neuroimagem.
3. Circulação colateral. I. Zétola, Viviane de Hiroki Flumignan.
II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências
da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do
Paraná. III. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **VALÉRIA CRISTINA SCAVASINE** intitulada: "**AVALIAÇÃO AUTOMATIZADA DA TOMOGRAFIA DE CRÂNIO NO AVC ISQUÊMICO AGUDO: IMPACTO NA TOMADA DE DECISÃO E CORRELAÇÃO COM DESFECHOS.**", sob orientação da Profa. Dra. VIVIANE DE HIROKI FLUMIGNAN ZÉTOLA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 26 de Setembro de 2023.

Assinatura Eletrônica

10/10/2023 09:54:07.0

VIVIANE DE HIROKI FLUMIGNAN ZÉTOLA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

02/10/2023 21:36:37.0

HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

24/10/2023 10:34:56.0

AYRTON ROBERTO MASSARO

Avaliador Externo (HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS)

Assinatura Eletrônica

02/10/2023 21:16:36.0

BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

18/10/2023 20:02:07.0

RODRIGO BAZAN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE EST. PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO/BOTUCATU)

Aos residentes do programa de Neurologia do CHC-UFPR, que se tornaram meu principal motivo para persuaadir a carreira acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão às seguintes personalidades e instituições, cujo apoio e influência desempenharam um papel fundamental na realização deste trabalho acadêmico:

A meu pai, Moacir Scavasine, médico radiologista, cuja carreira não apenas me inspirou a seguir a profissão médica, mas também exemplificou os mais altos padrões de ética e dedicação à ciência. Suas orientações e valores moldaram a minha trajetória acadêmica.

A minha mãe, Sueli Santaroza, cujo apoio inabalável tem sido uma constante ao longo da minha vida. Ela demonstrou, de maneira incondicional, seu desejo de que eu alcance a felicidade, independentemente das escolhas que eu faça. Seu amor incondicional é o meu pilar de força.

Ao Dr. Marcos Lange, meu coorientador, cujo estímulo à pesquisa e generosa partilha de conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À Professora Dra. Viviane Zétola, minha orientadora, que não apenas aceitou a tarefa de me orientar, mas também me recebeu com grande generosidade, mesmo após a minha partida da cidade e após eu ter manifestado inúmeras incertezas sobre minha carreira acadêmica. Sinto-me verdadeiramente privilegiada por sua orientação e apoio, e considero-me afortunada por ter tido a oportunidade de aprender sob sua tutela.

À Universidade Federal do Paraná, que me proporcionou uma base sólida de conhecimento e valores. Os princípios de honestidade e compromisso social que adquiri nesta respeitável instituição têm sido o alicerce da minha jornada na medicina, pesquisa e ciência.

Finalmente, desejo estender meus agradecimentos a todos os revisores dos periódicos que avaliaram e decidiram rejeitar meus trabalhos prévios. Análises criteriosas e feedbacks sinceros de revisores anônimos desempenharam um papel crucial em minha jornada acadêmica. Este processo me ensinou a valorizar a humildade intelectual, a persistência e a dedicação à busca da excelência na pesquisa.

RESUMO

A avaliação precisa da tomografia de crânio é um passo crucial para a tomada de decisão no AVC isquêmico agudo. A combinação de dois algoritmos de *machine-learning*, o *Electronic Alberta Stroke Program Early CT Score* (e-ASPECTS) e o e-CTA para quantificação de circulação colateral, auxiliam na seleção de pacientes que podem ser elegíveis para tratamento com trombolítico endovenoso. No estudo 1, avaliamos a performance de médicos de emergência na pontuação do ASPECTS com ou sem auxílio do e-ASPECTS e comparamos seus resultados aos de neurorradiologistas. No estudo 2, avaliamos a qualidade da circulação colateral e sua correlação com desfechos - incapacidade grave ou óbito - na alta, em 30 dias e 90 dias. No estudo 1, dois médicos de emergência e dois neurorradiologistas avaliaram as tomografias de crânio de admissão de 116 pacientes com e sem auxílio do e-ASPECTS. Para cada avaliação foram calculados sensibilidade, especificidade, coeficiente de correlação de Matthew e curvas ROC. No estudo 2, foram incluídos 97 pacientes com avaliação automatizada de colaterais. Pacientes com colaterais ótimas e subótimas foram comparados quanto às variáveis demográficas e fatores de risco cardiovasculares, além do desfecho combinado (óbito e funcionalidade pela escala modificada de *Rankin*) na alta e no seguimento ambulatorial de 30 e 90 dias. Quanto aos resultados, o desempenho do médico de emergência após uso do e-ASPECTS tornou-se semelhante à de neurorradiologistas. Quando à análise de colaterais, observou-se que a presença de colaterais ótimas teve efeito protetor, reduzindo as chances de óbito e incapacidade funcional grave na alta ($p=0,001$; OR 0,22) e em 30 dias ($p=0,002$; OR 0,23). Esse efeito se diluiu após análise multivariada no retorno de 90 dias. Discussão: a disponibilidade do e-ASPECTS na emergência otimiza a avaliação da tomografia de crânio no AVC agudo, podendo aumentar a segurança do médico emergencista em indicar trombólise, beneficiando, assim, um número maior de pacientes. Além disso, a avaliação automatizada de colaterais na admissão apresentou valor prognóstico principalmente a curto prazo, facilitando tomada de decisões como encaminhamento à reabilitação ou indicação de cuidados paliativos. Em conclusão, a inteligência artificial se mostra útil na avaliação de pacientes com AVC isquêmico agudo, tanto no contexto da emergência quanto na condução do caso durante o internamento em Unidade de AVC.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral, neuroimagem, escala ASPECTS, circulação colateral.

ABSTRACT

Introduction: Precise brain imaging in the acute phase of ischemic stroke is crucial for decision-making. The combination of two machine-learning algorithms—the Electronic Alberta Stroke Program Early CT Score (e-ASPECTS) and e-CTA—for collateral assessments is useful for selecting patients with endovenous thrombolysis who might benefit from treatment. The first part of this project (Study 1) compared the performance of emergency physicians and neuroradiologists before and after using the e-ASPECTS. In Study 2, we aimed to correlate the presence of good collaterals with the occurrence of the composite outcome (major disability or death) at discharge, 30 days, and 90 days. **Method:** In Study 1, two emergency physicians and two neuroradiologists evaluated the brain tomography scans of 116 patients with and without e-ASPECTS assistance. For each instance, we calculated the sensitivity, specificity, Matthews' correlation coefficient, and receiver operating characteristics (ROC) curves. In Study 2, 97 patients were included in the collateral assessment using e-CTA. Patients with good and insufficient collaterals were compared for vascular and inflammatory risk factors in addition to the composite outcome (modified Rankin scale score > 3 or death) at discharge, 30 days, and 90 days. **Results:** The performance of emergency physicians improved after the assistance of eASPECTS, becoming similar to that of neuroradiologists. In a collateral study, the presence of good collaterals demonstrated a protective effect, reducing the odds of major disability or death at discharge ($p=0,001$; OR 0,22) and 30 days ($p=0,002$; OR 0,23). This effect disappeared within 90 days in the multivariate analysis. **Discussion:** The presence of the e-ASPECTS in the emergency room enhances brain imaging evaluation in patients with acute ischemic stroke and might increase the confidence of emergency physicians in treating patients with thrombolysis. In addition, the automated evaluation of collateral circulation is expected to be a biomarker with good prognostic value, mainly in the first 30 days, guiding important decisions, such as patient referral to a rehabilitation facility or indication of palliative care. **Conclusion:** Artificial intelligence is useful for evaluating patients with acute ischemic stroke and can support efficient clinical decisions after admission to the emergency room or stroke unit and at follow-up after 30 days.

Keywords: artificial intelligence; cerebrovascular disorders; emergency medicine; ischemic stroke; collateral circulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Escala ASPECTS para avaliação de AVC isquêmico agudo	37
Figura 2 – Ensaio clínico de trombectomia mecânica publicados em 2015	40
Figura 3 – Fluxograma de inclusão de pacientes do estudo 1	49
Figura 4 – Verdade terrestre ou <i>ground truth</i>	51
Figura 5 – Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo 2	52
Figura 6 – Graduação de colaterais pelo e-CTA	56
Figura 7 – Desempenho dos neurorradiologistas	58
Figura 8 – Desempenho dos médicos emergencistas	58

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Tratamento de fase aguda	62
Gráfico 2 – Mecanismo do AVC segundo SSS-TOAST	63
Gráfico 3 – Correlação entre pontuação no ASPECTS e colateralidade	66
Gráfico 4 – Correlação entre colaterais e mecanismo do AVC.....	66
Gráfico 5 – Correlação entre colaterais e funcionalidade na alta.....	67
Gráfico 6 – Sobrevida dos pacientes com e sem colateral ótima	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis demográficas (estudo 1)	57
Tabela 2 – Variáveis demográficas (estudo 2)	61
Tabela 3 – Dados clínicos na admissão	62
Tabela 4 – Sinais de isquemia precoce na amostra geral	64
Tabela 5 – Escala de Rankin modificada na alta	64
Tabela 6 – Comparação de casos com e sem colateral ótima	65
Tabela 7 – Fatores clínicos e óbito (geral) – análise univariada	67
Tabela 8 – Desfecho incapacidade grave ou óbito na alta	68
Tabela 9 – Análise multivariada - incapacidade grave ou óbito na alta	69
Tabela 10 – Desfecho incapacidade grave ou óbito em 30 dias.....	70
Tabela 11 – Análise multivariada - incapacidade grave ou óbito em 30 dias.....	70
Tabela 12 – Desfecho incapacidade grave ou óbito em 90 dias.....	71
Tabela 13 – Análise multivariada - incapacidade grave ou óbito em 90 dias.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	Antiagregação plaquetária
ACO	Anticoagulante oral
AngioRM	Angiorressonância magnética
AngioTC	Angiotomografia computadorizada
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCI	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
AVCH	Acidente Vascular Cerebral hemorrágico
CE	Cardioembólico
DAPT	Dupla antiagregação plaquetária
DM	Diabetes Mellitus
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
E-CTA	<i>Eletronic Cerebral Angiotomography</i>
E-ASPECTS	<i>Eletronic Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
ECG	Eletrocardiograma
EMR	Escala modificada de Rankin
EP	Médico de emergência (<i>emergency physician</i>)
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
GV	Grandes vasos
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IA	Inteligência Artificial
NR	Neurorradiologista
IND	Indeterminados
FA	Fibrilação atrial
NIHSS	<i>National Institute of Health</i>
OGV	Oclusão de grande vaso
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica

PPC	Pressão de perfusão cerebral
PV	Pequenos vasos
RCV	Resistência vascular periférica
RM	Ressonância magnética
RNL	Relação Neutrófilo-Linfócito
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SUS	Serviço Único de Saúde
tPA	Ativador do plasminogênio tecidual recombinante
TC	Tomografia computadorizada
U-AVC	Unidade de AVC
UPA	Unidades de Pronto Atendimento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Inteligência artificial e neuroimagem.....	16
2.2	AVC isquêmico.....	22
2.2.1	Definição	22
2.2.2	Fisiopatologia	23
2.2.3	Tratamento	25
2.2.4	Classificação etiológica	26
2.3	Circulação colateral	27
2.4	Linha de Cuidado do AVC.....	31
2.5	Inteligência artificial na Linha de Cuidados do AVC.....	33
3	HIPÓTESE	39
4	JUSTIFICATIVA	43
5	OBJETIVOS	46
5.1	Objetivo geral.....	46
5.2	Objetivos Específicos.....	46
6	METODOLOGIA	47
7	MATERIAL E MÉTODOS	48
7.1	Estudo 1.....	48
7.1.1	Materiais e Métodos do Estudo 2	51
7.1.2	Neuroimagem	54
7.1.3	Análise Estatística	54
8	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	57
8.1	Resultados do Estudo 1.....	57
8.2	Resultados do Estudo 2.....	61
9	DISCUSSÃO	72
9.1	Discussão do Estudo 1	72
9.2	Discussão do Estudo 2	74
10	CONCLUSÕES	80
	REFERÊNCIAS	82
	ANEXO 1. ESCALA NIHSS (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE)	90
	ANEXO 2. PARECERES DO COMITÊ DE ÉTICA	92

ANEXO 3. ESCALA MODIFICADA DE RANKIN	93
ANEXO 4. FICHA DE COLETA DE DADOS UTILIZADA NO ESTUDO 2	94
ANEXO 5. CAUSAS ESPECÍFICAS DE AVC NOS PACIENTES DO ESTUDO 2 ...	95
ANEXO 6. COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1	96
ANEXO 7. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2	97

1. INTRODUÇÃO

Por meio de grandes volumes de dados e algoritmos capazes de mimetizar as faculdades cognitivas humanas, a inteligência artificial (IA) tem promovido avanços revolucionários na área da saúde na última década. A IA pode facilitar processos administrativos, aprimorar a acurácia de recursos diagnósticos, acelerar o desenvolvimento de pesquisas e até auxiliar no desempenho de cirurgias robóticas.

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) se caracteriza por uma disfunção neurológica súbita, que acomete 1 em cada 4 pessoas ao longo da vida. É a segunda principal causa de óbito no Brasil e a primeira causa de incapacidade funcional, justificando o grande impacto socioeconômico dessa enfermidade. A prevenção do AVC envolve campanhas educacionais e o bom funcionamento da atenção primária à saúde. A rapidez do atendimento pré-hospitalar e as decisões tomadas na avaliação hospitalar, visando o tratamento de reperfusão, podem melhorar significativamente as chances de bons desfechos funcionais. Finalmente, os esforços em equipe multidisciplinar são fundamentais para a reabilitação e a reinserção social do indivíduo.

O AVC isquêmico é uma patologia que evidencia a necessidade de uma cadeia estruturada de cuidados, a qual começa na atenção básica, passa pelo hospital e continua nos centros de reabilitação e ambulatorios médicos. Chamamos essa rede de Linha de Cuidados de Atendimento ao AVC. Além disso, profissionais de diversas especialidades médicas estão envolvidos nos cuidados desses pacientes. A área da neurorradiologia, por exemplo, tem grande importância nas decisões de tratamento de fase aguda, embora nem sempre o neurorradiologista esteja disponível em todos os serviços de saúde. A IA possui grande potencial para promover maior congruência entre os diversos pontos da linha de cuidados, preencher as lacunas existentes e tornar cada etapa do processo mais eficiente.

A interpretação da imagem de crânio, por exemplo, constitui um ponto crucial de tomada de decisão no qual a IA pode contribuir substancialmente. Facilitar a interpretação de sinais agudos de isquemia, por exemplo, pode diminuir a sobrecarga de trabalho dos serviços pré-hospitalares e da triagem nos pronto-atendimentos, além de possivelmente aumentar o número de indicações de terapia de reperfusão. Por outro lado, a avaliação da circulação colateral na angioTC é relevante para a seleção de pacientes para terapia de reperfusão na fase aguda, o que já é sabido; porém,

pensando além da fase aguda, essa mesma avaliação de circulação colateral poderia trazer informações úteis sobre prognóstico, guiando, assim, decisões pertinentes às próximas etapas de atendimento, como mudança nos objetivos da investigação etiológica e reabilitação. Um paciente com preditores de mau desfecho funcional (altas chances de incapacidade grave ou óbito) pode ter a investigação etiológica simplificada, esforços médicos redirecionados no sentido de prevenir complicações e controlar sintomas, além de estratégias de reabilitação mais direcionadas para o conforto do paciente e adaptação dos familiares a esse novo papel de cuidadores.

Neste projeto, dividido em duas fases, vamos examinar de que forma a Inteligência Artificial (IA) contribui em dois momentos distintos do processo de cuidados médicos. Na primeira fase do estudo (Estudo 1), iremos analisar como a IA, por meio de algoritmos desenvolvidos a partir de uma grande quantidade de dados, pode auxiliar os médicos de emergência na interpretação de sinais de isquemia precoce em tomografias de crânio sem contraste. Um *software* chamado e-ASPECTS, que se baseia em algoritmos de *machine-learning*, tem o potencial de otimizar a primeira etapa do atendimento hospitalar antes mesmo da intervenção de um neurologista.

Na segunda fase do estudo (Estudo 2), iremos explorar as contribuições do e-CTA, um dispositivo baseado em aprendizado de máquina e aprendizado profundo, que visa visualizar e quantificar a circulação colateral em angiotomografias de crânio (angioTC). Nesta fase subsequente, examinaremos o papel do e-CTA como uma ferramenta de prognóstico para o neurologista que está acompanhando o paciente na Unidade de AVC e durante o seguimento ambulatorial. A hipótese subjacente é que o e-CTA possa fornecer informações valiosas sobre a qualidade da circulação colateral e como isso pode impactar nos resultados funcionais após 30 e 90 dias.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Inteligência artificial e neuroimagem

Inteligência artificial (IA) é o conjunto de sistemas e algoritmos que mimetizam as capacidades cognitivas humanas. Esses algoritmos são criados pelo homem, podem chegar a respostas mesmo sem instruções bem definidas e adquirir a habilidade de agir racionalmente e/ou manualmente. Muitas vezes, tais algoritmos são capazes de antecipar necessidades do sujeito antes mesmo de a pergunta ser formulada (PHILLIPS-WREN et al., 2012).

Na medicina e na vida, nós já estamos vivendo a era algorítmica. Não se trata de um futuro distante, mas de processos que já estão acontecendo. A era algorítmica, também conhecida como era digital, testemunhou uma explosão na quantidade de dados disponíveis. A capacidade de lidar com essa enorme quantidade de dados é fundamental para a geração e aplicação de conhecimento. Adaptar-se a essa mudança constante e lidar com a crescente complexidade do conhecimento é essencial para indivíduos e instituições que desejam compartilhar e expandir o conhecimento.

Em 1980, o conhecimento dobrava a cada 7 anos; em 2010, o período de duplicação já era inferior a 75 dias (DENSEN et al., 2011). Hoje, o que os estudantes de medicina aprendem em seus primeiros 3 anos representa apenas 6 por cento das informações médicas conhecidas no momento de sua formatura (SAHINI et al., 2023).

Atualmente, médicos passam mais de 50% do seu tempo atualizando registros eletrônicos de saúde (prontuários médicos), e esse uso de tempo é um contribuinte documentado para o esgotamento profissional. A IA já se mostrou útil para reduzir gastos administrativos, melhorar a experiência do paciente e reduzir o *burn-out* médico (ROTENSTEIN et al., 2018). Tais algoritmos podem, portanto, aliviar a sobrecarga de informações na medicina, tornando o processo mais eficiente, melhorando a precisão do diagnóstico, personalizando o tratamento e permitindo que os profissionais de saúde dediquem mais tempo ao atendimento direto aos pacientes.

Na área da saúde, modelos de IA estão sendo aplicados com sucesso em diversas especialidades, incluindo diagnóstico de condições dermatológicas, interpretação de eletrocardiogramas, lâminas patológicas, visualização de imagens oftalmológicas e radiológicas (RAJPURKAR et al., 2023).

Abaixo, serão descritos alguns conceitos fundamentais para entender os tipos de algoritmos e como eles funcionam:

- a) *Machine learning*: é um ramo da IA que se utiliza de dados e algoritmos para programar o sistema a funcionar como o humano. Esse sistema possui a propriedade de ir gradativamente aprimorando sua eficácia, conforme o *feedback* recebido.
- b) *Deep learning*: função da IA que mimetiza a atividade de redes neurais para criar padrões de informação para processamento de dados e tomada de decisão. Por sua maior complexidade em relação ao *machine learning*, esse tipo de algoritmo consegue trabalhar com dados pouco estruturados e descobre padrões escondidos sem necessidade de supervisão humana.
- c) *Artificial neural network*: são modelos de regressão não-lineares, que incluem dados altamente conectados e trabalhando de forma conjunta, com alças de *feedback*, a fim de resolver um problema. Essa rede de dados é tão intrincada que lembra a forma como os neurônios se conectam (MOURIDSEN et al., 2020).

A aplicação de algoritmos de IA para analisar imagens médicas é um campo em rápido desenvolvimento. Esses algoritmos podem ser utilizados para triagem de achados que respeitam um padrão, como pneumotórax; para detecção de anormalidades, como nódulos pulmonares; para localizar e quantificar essas anormalidades, como detalhar o volume e a composição de uma massa (RAJPURKAR et al., 2023). Essa abordagem, conhecida como "diagnóstico assistido por computador" ou "diagnóstico por IA", tem o potencial de melhorar a precisão e a eficiência do diagnóstico médico, permitindo que profissionais de saúde obtenham *insights* mais detalhados e rápidos a partir de imagens médicas (SHIRAIISHI et al., 2011). O processo, geralmente, inclui as seguintes etapas:

1. Aquisição de Imagem: A análise se inicia com a aquisição da imagem médica, como uma TC, RM ou outro tipo de exame. O algoritmo captura informações detalhadas sobre as estruturas internas do corpo do paciente (BUSHBERG et al., 2012).
2. Pré-processamento: Antes que os algoritmos de IA possam começar a analisar as imagens, elas geralmente passam por um processo de pré-processamento para melhorar a qualidade e remover ruídos. Isso pode incluir etapas como correção de distorções, normalização de intensidade e

segmentação das estruturas de interesse (BUSHBERG et al., 2012).

3. **Extração de Características:** Os algoritmos de IA não analisam as imagens diretamente, mas sim as características extraídas delas. Essas características podem ser texturas, formas, intensidades de pixels, entre outros. A extração de características é uma etapa crítica para garantir que os algoritmos tenham acesso às informações relevantes das imagens (RUSSAKOVSKY et al., 2014).
4. **Treinamento do Modelo:** Antes que o algoritmo possa fazer diagnósticos ou análises, ele precisa ser treinado em um conjunto de dados conhecidos. Esse conjunto de dados contém imagens médicas previamente diagnosticadas por médicos especialistas. O algoritmo aprende a associar padrões nessas imagens com os diagnósticos correspondentes (RUSSAKOVSKY et al., 2014).
5. **Desenvolvimento do Algoritmo:** Com o treinamento completo, o algoritmo agora pode ser utilizado para analisar novas imagens. Ele examina as características extraídas das imagens de um paciente e compara essas características com os padrões aprendidos durante o treinamento (ESTEVA et al., 2017).
6. **Tomada de Decisão Assistida:** Com base nas comparações feitas pelo algoritmo, ele fornece informações ao médico, como possíveis diagnósticos, áreas de preocupação ou sugestões de tratamento. No entanto, é importante destacar que a decisão final ainda é tomada pelo médico, e o algoritmo serve como uma ferramenta de suporte para auxiliar na análise.
7. **Melhoria Contínua:** Os algoritmos de IA podem ser continuamente refinados e aprimorados à medida que mais dados são coletados e mais diagnósticos são feitos. Isso pode ajudar a melhorar a precisão ao longo do tempo (OBERMEYER; EMANUEL, 2016).

Devido às particularidades do cérebro, o diagnóstico de doenças neurológicas depende em grande parte de exames de imagem. O tempo decorrido desde a realização de exames de imagem até o diagnóstico adequado e o tratamento pode determinar os desfechos de pacientes portadores de condições neurológicas agudas e crônicas. Dadas as diversas modalidades de recursos diagnósticos por imagem, a IA pode ser empregada para integrar informações de diferentes modalidades (RM, TC,

PET, EEG, achados clínicos e laboratoriais), facilitar a comunicação entre especialistas e, potencialmente, melhorar o diagnóstico em pacientes com trauma, esclerose múltipla, epilepsia e doenças neurodegenerativas (DUONG et al., 2020).

Um exemplo prático de aplicação da IA na neuroimagem é a Brainomix. Desenvolvida pela Universidade de Oxford em 2010, trata-se de uma empresa especializada em soluções médicas baseadas em IA e análise de imagem para doenças neurológicas, em particular para o AVC isquêmico. Desde então, a empresa se concentra em desenvolver ferramentas de diagnóstico e suporte à decisão clínica que ajudam os profissionais de saúde a avaliar imagens cerebrais e identificar áreas afetadas por AVC de maneira mais precisa e eficiente (NAGEL et al., 2019).

O e-ASPECTS é uma das soluções desenvolvidas pela Brainomix para auxiliar na avaliação de imagens de TC de crânio em AVCI agudo. Antes de ser usado clinicamente, o algoritmo do e-ASPECTS foi treinado, usando um grande conjunto de dados de imagens de TC de pacientes que tiveram AVC. Durante esse treinamento, cada imagem foi acompanhada de informações sobre a condição do paciente, como a gravidade do AVC.

O algoritmo usado no e-ASPECTS é baseado em *machine learning*, uma subárea da inteligência artificial. O *machine learning* é capaz de extrair características e padrões das imagens de maneira automatizada e eficaz. Isso é possível devido à capacidade das técnicas de aprendizado de máquina de aprender com dados. Durante o desenvolvimento, esse algoritmo é alimentado com um grande conjunto de dados, que contém exemplos de imagens de TC de pacientes com AVC, juntamente com as informações sobre as condições desses pacientes.

Algoritmos de interpretação de imagem são projetados para aprender a identificar automaticamente padrões e características relevantes nas imagens. Essas características podem ser coisas como formas, texturas, bordas, regiões de contraste, entre outros. À medida que o algoritmo é exposto a mais exemplos de imagens e suas correspondentes condições clínicas, ele ajusta seus parâmetros internos para identificar, de maneira mais precisa, as características que são relevantes para a análise de interesse, como a identificação de regiões afetadas pelo AVC.

Após o treinamento, o algoritmo se torna capaz de generalizar o conhecimento adquirido para novas imagens que não faziam parte do conjunto de treinamento. Ele pode identificar padrões semelhantes nos novos casos e fazer previsões ou avaliações com base nessas descobertas. No caso do e-ASPECTS, é particularmente

relevante detectar a alteração de contraste entre a substância cinzenta (córtex) e a substância branca, pois a atenuação dessa interface é considerada um dos sinais precoces de isquemia.

O funcionamento do e-ASPECTS segue um processo semelhante ao que foi citado anteriormente:

1. Aquisição de Imagem: O sistema começa com as imagens de TC do paciente, que são adquiridas para avaliar imagem cerebral do AVC hiperagudo.
2. Pré-processamento: As imagens são pré-processadas para otimizar sua qualidade e remover qualquer ruído que possa interferir na análise.
3. Análise Automatizada: O e-ASPECTS utiliza algoritmos de IA treinados em um conjunto de dados de imagens de TC de pacientes com AVC. Ele analisa as imagens e avalia diferenças sutis na interface entre a substância branca e a substância cinzenta, permitindo uma estimativa de *mismatch* (áreas de penumbra versus áreas já afetadas).
4. Resultado e Relatório: Com base na análise, o *software* gera uma pontuação que reflete a extensão da área afetada pelo AVC. Como sabemos, esse score é amplamente utilizado para guiar na tomada de decisões sobre o tratamento, como terapia trombolítica ou outros procedimentos.
5. Apoio à Decisão: O score e-ASPECTS não substitui a avaliação clínica e a decisão do médico, mas fornece informações adicionais que podem ser consideradas no tratamento do paciente (NAGEL et al., 2019).

O objetivo principal do e-ASPECTS é acelerar o processo de avaliação e ajudar os médicos a tomarem decisões mais informadas e precisas sobre o tratamento do AVC isquêmico agudo.

O e-CTA, por sua vez, é outro *software* de suporte à decisão desenvolvido pela Brainomix. Esse *software* utiliza algoritmos avançados, IA e análise de dados para detectar automaticamente oclusões de grandes vasos (OGV) e padronizar a avaliação de colaterais em imagens de angioTC. Os principais recursos e funções do e-CTA com base na descrição fornecida, são:

1. Detecção de OGV: O *software* é projetado para detectar automaticamente oclusões de grandes vasos intracranianos, como ACI distal ou ACM. Identificar OGV prontamente é crucial para determinar estratégias de

tratamento adequadas, como a indicação de trombectomia mecânica.

2. Avaliação de Colaterais: O e-CTA padroniza a avaliação de colaterais em imagens de angioTC. A avaliação das colaterais pode fornecer *insights* sobre a possível resposta do paciente à trombectomia, um procedimento cirúrgico para remover coágulos sanguíneos (GRUNWALD et al., 2019).

O *software* automatiza completamente o cálculo do escore de colaterais baseado na escala de Tan (TAN et al., 2017). Esse processo envolve a análise das fases contrastadas dos vasos sanguíneos, arterial e venosa, para melhor visualização da anatomia vascular. Além disso, o dispositivo fornece a visualização dos principais vasos sanguíneos no cérebro, facilitando a interpretação da imagem vascular do paciente.

O e-CTA da Brainomix combina algoritmos de *machine learning* e de *deep learning*. No contexto do e-CTA, a combinação de algoritmos de *machine learning* e *deep* permite uma análise mais aprofundada das imagens de angioTC (GRUNWALD et al., 2019).

Deep learning é uma subárea do *machine learning*, que utiliza redes neurais artificiais profundas para aprender padrões complexos e representações hierárquicas diretamente dos dados. Na leitura de exames de imagem, como o e-CTA, as redes neurais profundas têm muitas camadas, permitindo a aprendizagem de características em diferentes níveis de complexidade. Isso é útil para a análise de imagem, onde características simples, como bordas, podem ser combinadas para formar características mais complexas, como formas ou texturas (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016).

O *deep learning* pode aprender automaticamente as melhores características a serem extraídas das imagens sem a necessidade de intervenção humana para projetar manualmente essas características. Isso é especialmente útil quando as características relevantes não são facilmente definidas por regras fixas. As camadas intermediárias de uma rede neural profunda aprendem representações cada vez mais abstratas à medida que avançam na hierarquia. Isso permite que a rede capture padrões sutis e complexos que podem ser indicativos de diferentes condições médicas (DONOVAN, 2020).

Com dados suficientes e uma arquitetura de rede neural apropriada, o *deep learning* pode ser treinado para se tornar altamente especializado em tarefas médicas específicas, como a detecção de anomalias em exames de imagem. Possui, ainda, a

vantagem de lidar com grandes volumes de dados, o que é comum em imagens médicas mais complexas. Isso permite que as redes neurais aprendam a partir de uma ampla variedade de exemplos, aumentando sua capacidade de generalização (SHEN et al., 2017).

A avaliação mais aprofundada das imagens em sistemas de análise de imagem médica baseados em *deep learning* também está relacionada à geração e análise de imagens tridimensionais (3D). Dessa forma, o algoritmo tem a capacidade de lidar com imagens em três dimensões, o que é crucial em termos de exames diagnósticos, onde as estruturas anatômicas e as características de interesse podem ser mais claramente observadas em um formato 3D. Tais imagens oferecem uma visão mais abrangente das estruturas que estão sendo estudadas, permitindo que uma avaliação mais precisa de relações espaciais, tamanhos e formas. Estruturas complexas e pequenos detalhes podem ser mais bem visualizados em imagens 3D (LANG et al., 2019).

No contexto do e-CTA da Brainomix, a geração de imagens tridimensionais a partir dos cortes de angioTC permite uma avaliação mais completa e detalhada da perfusão cerebral, colaterais, fluxo sanguíneo e outras características relevantes para a melhor avaliação da angioTC do paciente com AVC isquêmico hiperagudo.

2.2 AVC isquêmico

2.2.1 Definição

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte e a primeira causa de incapacidade no Brasil, sendo responsável por grande impacto econômico e social. Estimam-se 108 casos por 100 mil habitantes por ano, dos quais 90% podem ser evitados por meio de medidas de controle de fatores de risco cardiovasculares. De acordo com a fisiopatologia, pode ser classificado em isquêmico (AVCI), que representa 85% dos casos, ou hemorrágico (AVCH), totalizando os 15% restantes (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

Clinicamente, o AVC caracteriza-se pelo aparecimento súbito de sintomas e sinais neurológicos, levando a disfunções motoras e /ou sensitivas. Os principais sintomas são:

- a) Hemiparesia / perda de força de um lado do corpo;

- b) Hemiparestesia / perda de sensibilidade de um lado do corpo;
- c) Disartria, afasia ou dificuldade para se comunicar;
- d) Paralisia facial, levando ao desvio da rima labial;
- e) Dismetria ou perda de coordenação motora de um lado do corpo;
- f) Ataxia de marcha ou dificuldade para deambular;
- g) Rebaixamento de nível de consciência.

AVC de circulação anterior afeta os territórios carotídeos. Um dos sintomas clássicos do AVC de artéria cerebral média do hemisfério dominante é a afasia, um distúrbio da linguagem caracterizado por dificuldade na expressão, compreensão ou repetição da fala. Por outro lado, quando a artéria cerebral média do hemisfério não-dominante é afetada, pode haver heminegligência, que é o distúrbio da percepção do hemicorpo contralateral, além de apraxias e agnosias. Até então, mencionamos os sintomas corticais do AVC carotídeo. As lesões de profundidade, decorrentes da obstrução de pequenos vasos perfurantes, podem levar às síndromes lacunares clássicas descritas por Miller-Fisher. Na prática, as principais síndrome lacunares são: sensitiva-pura, motora-pura, motora-sensitiva, ataxia-disartria, disartria-mão desajeitada.

AVC de circulação posterior, por sua vez, acomete os ramos das artérias vertebrais e basilar. As artérias cerebrais posteriores, ramos terminais da basilar, irrigam os lobos occipitais. A isquemia nesse território, tipicamente, provoca hemianopsia homônima contralateral decorrente de lesões nas vias ópticas ou no córtex occipital às margens do sulco calcarino.

Quando a circulação vértebro-basilar é acometida, podemos ter isquemia das regiões do tálamo, hemisférios cerebelares e tronco cerebral. Dismetria é a perda de coordenação motora e tremor intencional que surge em decorrência de lesão das vias cerebelares. Ataxia é a dificuldade de marcha por perda do equilíbrio. Devemos suspeitar de AVC de tronco cerebral quando surgem disfunções de nervos cranianos, vertigem, nistagmo, déficit motor ou sensitivo cruzado e rebaixamento de nível de consciência.

2.2.2 Fisiopatologia

A barreira hematoencefálica (BHE) é um sistema que comunica células endoteliais, imunológicas e neurológicas. Ao contrário de outros órgãos, o cérebro

consegue, por meio da BHE, filtrar a entrada de íons, moléculas e células para manter a homeostase, garantindo aporte de oxigênio e glicose ao tecido neuronal, ao mesmo tempo em que o protege de patógenos e toxinas.

Células endoteliais, pericitos, membrana basal e células da glia formam a unidade neurovascular. A autorregulação dessa unidade se chama acoplamento neurovascular, que se refere à capacidade da vasculatura cerebral manter constante a pressão de perfusão cerebral (PPC), de acordo com as alterações de atividade neuronal, pressão de perfusão sistêmica e mudanças de composição química local. Por meio de vasodilatação e de vasoconstrição, a unidade neurovascular mantém oxigênio e nutrientes nos níveis apropriados.

A autorregulação cerebral é um conceito mais amplo, que envolve a reatividade dos vasos sanguíneos em resposta a estímulos específicos para manter um fluxo sanguíneo cerebral constante. Essa regulação ocorre, predominantemente, nas arteríolas leptomeníngeas, onde os esfíncteres pré-capilares modificam o tônus de acordo com a resistência cerebrovascular (RCV) e respondem com contração ou dilatação.

A autorregulação cerebral depende de fatores químicos, neurogênicos e miogênicos. Produtos do metabolismo como hidrogênio, potássio e dióxido de carbono são substâncias vasoativas que promovem dilatação arterial. Além dos metabólitos, centros monoaminérgicos do tronco cerebral, como os núcleos dorsais da rafe e o *locus coeruleus*, produzem neurotransmissores que influenciam no tônus vascular. Por fim, o músculo liso dos vasos sanguíneos também responde à pressão: eles se contraem quando a pressão de perfusão se eleva e dilatam-se quando a pressão diminui (CAMARGO et al, 2019). Dependendo do estímulo presente, a alteração do calibre dos vasos gera diminuição ou aumento do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), conforme as fórmulas no quadro 1:

Quadro 1 – Fórmulas da autorregulação cerebral

$$FSC = \frac{PPC}{RCV}$$

$$PPC = PAM - PIC$$

Fonte: a autora (2023).

Nota: FSC = fluxo sanguíneo cerebral; PPC = pressão de perfusão cerebral; RCV = resistência cerebrovascular; PAM = pressão arterial média; PIC = pressão intracraniana.

A doença cerebrovascular se instala quando o leito vascular perde sua capacidade de autorregulação, o que pode levar a lesões isquêmicas, deterioro cognitivo vascular ou ambos.

A redução abrupta do FSC pode resultar em morte neuronal dentro de poucos minutos. Essa região é chamada de *core* ou tecido infartado. Ao redor da zona de infarto, existe a penumbra, onde FSC está comprometido, o funcionamento das células é prejudicado, mas ainda há possibilidade de reversão do fluxo sanguíneo e do déficit neurológico recém-instalado.

2.2.3 Tratamento

No AVC, as terapias de reperfusão, como trombólise endovenosa ou trombectomia mecânica, visam recanalizar o vaso sanguíneo obstruído e recuperar a função da área de penumbra. Caso a obstrução seja persistente, a área de penumbra pode ser irreversivelmente comprometida, resultando numa lesão isquêmica de maiores dimensões e com prognóstico mais reservado.

A trombólise endovenosa mudou o paradigma do tratamento do AVC. O primeiro ensaio clínico a corroborar a infusão de Alteplase endovenosa nas primeiras três horas da instalação dos sintomas foi o NINDS Stroke Study, de 1995. Esse importante estudo mostrou 11% de chance a mais de independência funcional (ERM 0-2) no grupo submetido ao tratamento, às custas de uma chance de transformação hemorrágica de aproximadamente 6%. Mais tarde, em 2008, o ensaio clínico ECASS-III permitiu estender a janela de três horas para quatro horas e meia; no entanto, observou-se que a eficácia de tratamento era menor na janela tardia. Assim sendo, a conclusão do ECASS-III foi de que ter mais tempo não significa poder gastar mais tempo (HACKE et al, 2018).

Além do uso da trombólise intravenosa, há uma base sólida de evidências clínicas que respaldam a recomendação da trombectomia mecânica em casos específicos desde o ano de 2015 (BERKHEMER et al., 2015; GOYAL et al., 2015; CAMPBELL et al., 2015; JOVIN et al., 2015; SAVER et al., 2015). Essa técnica endovascular demonstra uma notável eficácia no tratamento de casos agudos de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI). O procedimento envolve a inserção de um cateter através da artéria femoral e o uso de dispositivos especializados para remover o trombo mecanicamente, permitindo a restauração do fluxo sanguíneo.

Atualmente, a trombectomia mecânica é considerada a terapia preferencial para pacientes que apresentam obstrução em grandes vasos proximais, como a artéria carótida interna ou o primeiro segmento da artéria cerebral média, e que apresentam déficits neurológicos significativos.

2.2.4 Classificação etiológica

Classificar o AVCI de acordo com a etiologia é fundamental para estimar as taxas de incapacidade, mortalidade e recorrência e, principalmente, por trazer implicações diretas quanto ao tipo de prevenção secundária que será utilizada.

Desde 1993, a classificação etiológica de *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) é a mais utilizada em artigos científicos e na beira do leito para categorizar os diferentes tipos de AVC (ADAMS et al., 1993):

- a) cardioembólico (CE): relacionado a fontes emboligênicas de alto risco, como arritmias cardíacas (fibrilação ou flutter atrial), válvula metálica e insuficiência cardíaca grave com dilatação de câmaras. Nesses casos, a prevenção secundária se faz com anticoagulante oral (ACO), salvo se houver contraindicação;
- b) aterosclerose de grandes vasos (GV): caracteriza-se pela presença de estenose significativa (>50% da luz do vaso) ou oclusão de uma artéria nutridora do território infartado, presumivelmente por aterosclerose. Essa artéria pode ser de origem extra ou intracraniana.
- c) doença de pequenos vasos (PV): caracteriza-se por uma pequena lesão (“lacuna”) localizada na profundidade da substância branca encefálica, em territórios de pequenos vasos perforantes. O tamanho dessa lesão não deve exceder 1,5cm³ de diâmetro na tomografia computadorizada (TC) de crânio ou 2cm³ na ressonância magnética (RM).
- d) outras causas: especialmente em indivíduos mais jovens, o AVC pode decorrer de outros mecanismos, como dissecação, vasculite, coagulopatias, uso de drogas ou doenças autoimunes.
- e) indeterminado (IND): esse grupo inclui pacientes que foram submetidos à extensa investigação, porém com todos os exames apresentando resultados negativos; pacientes com duas ou mais causas potenciais de AVC; e pacientes cuja investigação foi incompleta (ADAMS et al., 1993).

Além da classificação de TOAST, uma nova classificação fenotípica foi proposta em 2009 e posteriormente reformulada em 2013. Desenvolvida por Amarenco, a classificação ASCOD aumenta a probabilidade de se identificar o real mecanismo fisiopatológico quando vários mecanismos potenciais estão presentes. Isso porque leva em conta a importância relativa de cada mecanismo etiológico para o evento em questão, as características da lesão na imagem e a extensão da investigação diagnóstica que já foi realizada. Uma grande vantagem do ASCOD é que, nessa classificação, não existe categoria indeterminado ou criptogênico; ela permite enxergar outras doenças que não estejam necessariamente relacionadas ao evento atual. Além disso, permite classificar cada evento dentro de um mecanismo fisiopatológico específico (AMARENCO et al., 2013).

2.3 Circulação colateral

Para cada paciente submetido à terapia de reperfusão, seja trombólise endovenosa ou trombectomia mecânica, existem fatores intrínsecos e extrínsecos que podem influenciar o resultado do tratamento. Os fatores intrínsecos referem-se ao uso de mecanismos compensatórios, como vasodilatação e recrutamento de circulação colateral pelo paciente. Por outro lado, os fatores extrínsecos estão mais relacionados à rapidez no atendimento médico. Quanto mais rápido o paciente com AVC receber atendimento inicial, menor será o tempo até o início do tratamento. Em termos simples, o sucesso da terapia de reperfusão está diretamente relacionado à quantidade de circulação colateral disponível e inversamente proporcional ao tempo decorrido desde o início dos sintomas.

Circulação colateral diz respeito às vias arteriais alternativas ou indiretas que potencialmente podem fornecer fluxo sanguíneo quando a artéria que normalmente irriga o território está obstruída. A colateralidade pode se dar através do polígono de Willis, das arteríolas leptomeníngicas ou piais ou, ainda, por meio de pequenas anastomoses nas arteríolas perfurantes (SHUAIB et al., 2023).

O polígono de Willis é uma rede de vasos localizada na base do crânio, que cria anastomoses entre ambas as artérias carótidas internas e os vasos da circulação posterior. As duas carótidas podem se comunicar entre si através da artéria comunicante anterior, enquanto uma carótida pode se comunicar com o sistema-vertebro-basilar através da artéria comunicante posterior. No caso de obstrução de

uma das artérias que compõem o polígono de Willis, o fluxo sanguíneo pode ser redirecionado para o tecido em risco (*flow diversion*). Porém, em até 60% das vezes, o polígono não é completo. Há muitas variantes anatômicas, como a ausência congênita de um ou mais componentes do polígono, que dificulta mecanismos compensatórios.

Na oclusão de um vaso intracraniano, pequenas arteríolas leptomeníngicas podem providenciar fluxo retrógrado de áreas distais e corticais para regiões mais profundas. A formação de colaterais leptomeníngicas se dá no período embrionário, e a variação na qualidade dessas comunicações pode ser explicada por alterações genéticas, como mutações no gene do fator vascular endotelial de crescimento-A (VEGF-A) e no gene que codifica a proteína Dll4, um ligante transmembrana do receptor *Notch*. Maior quantidade de VEGF-A e Dll4 otimizam a sinalização das células endoteliais, promovendo maior densidade capilar e angiogênese (SHUAIB et al., 2023).

Finalmente, as arteríolas perfurantes também têm suas comunicações. Elas podem se originar da artéria comunicante anterior, das quais o ramo mais proeminente é a artéria recorrente de Heubner; do primeiro segmento da artéria cerebral anterior (ACA-A1), de onde saem as artérias perfurantes anteromediais; da artéria carótida interna terminal e do primeiro segmento da artéria cerebral média (ACM-M1), de onde emergem as lenticuloestriadas; da artéria comunicante posterior, que dá origem às artérias tálamo-tuberais ou pré-mamilares; e, finalmente, da basilar, que fornece os ramos tálamo-perfurantes e pósteromediais.

Comunicações entre artérias perfurantes e arteríolas pré-capilares já foram evidenciadas em autópsias. Além disso, estudos de neuroimagem mostraram fluxo anterógrado e retrógrado de colaterais nos pequenos infartos lacunares de profundidade, mostrando que a existência de penumbra também se aplica a esses casos e justificando benefício potencial da trombólise.

Existem, ainda, possíveis anastomoses extracranianas que podem melhorar o fluxo sanguíneo intracraniano em caso de obstrução. O exemplo mais comum é a artéria carótida externa, que pode ter ramos em comunicação com a artéria oftálmica; esta, por sua vez, inverte seu fluxo para suprimir demandas de uma artéria carótida interna ocluída.

A presença ou ausência de colaterais pode ser avaliada por diversos métodos diagnósticos, como Doppler transcraniano, angioTC, angioRM e arteriografia. Nesse

estudo, avaliaremos o papel da angioTC, visto que tal exame passou a ser incorporado na fase aguda do atendimento ao AVC.

A classificação de Tan (TAN et al., 2017) baseia-se na análise da angioTC em projeção de intensidade máxima (MIP). Serve para avaliação de circulação anterior, nos infartos envolvendo obstrução da artéria cerebral média ou artéria carótida interna.

A pontuação vai 0 a 3:

0: Ausência de colaterais para suprir o território da ACM.

1: Colaterais suprindo $\leq 50\%$ e $> 0\%$ do território da ACM.

2: Colaterais suprindo $> 50\%$ e $< 100\%$ do território da ACM

3: Suprimento por colaterais de 100% do território da ACM

A classificação de Maas (MAAS et al, 2022) pode ser aplicada na angioTC realizada de fase única, a partir das imagens dos vasos na fissura silviana ou na convexidade leptomeníngea, e sempre comparando com o lado não afetado. Serve para avaliação de obstruções em ACM segmentos M1 e M2. A pontuação vai de 1 a 5, conforme a descrição a seguir:

1: ausência de colaterais.

2: menor quantidade de vasos do que o observado contralateralmente;

3: igual contralateral;

4: quantidade maior de vasos do que o lado contralateral; 5- circulação colateral muito exuberante.

O sistema Miteff é um escore de 3 pontos que gradua as colaterais na fissura silviana (MITEFF et al., 2009). Como vantagem, pode ser realizado rapidamente. No grau 1, observa-se rara opacificação pelo contraste, que pode ser visualizada nos ramos mais distais. No grau 2, alguns vasos podem ser vistos na fissura silviana. No grau 3, a circulação está completamente restabelecida distalmente após oclusão.

A seguir, a classificação de Souza também utiliza imagens de angioTC em MIP, sendo aplicável a oclusões e/ou estenoses em ACI ou ACM proximal. Trata-se de uma proposta de modificação à versão de Tan, cuja pontuação vai de 0 a 4. No grau 0, nota-se ausência de colaterais em $> 50\%$ do território suprimido por uma M2, seja o ramo superior ou inferior. No grau 1, as colaterais estão diminuídas em mais de 50% no território de um dos ramos M2; enquanto isso, no grau 2, esse comprometimento é observado em menos de 50% desse território. No grau 3, as colaterais estão iguais ao hemisfério contralateral. Por fim, no grau 4, observa-se aumento da circulação colateral em comparação com o hemisfério contralateral (SOUZA et al., 2012).

Escala rLMC, mais complexa, é um sistema semi-quantitativo, aplicado em angioTC multifásica, que avalia as colaterais piais em regiões específicas da circulação anterior cerebral (CHATTERJEE et al., 2020). O território da ACM é subdividido em 9 regiões, semelhante ao ASPECTS. As regiões são: fissura silviana, núcleos da base, M1, M2, M3, M4, M5, M6, ACA. Para cada região, a pontuação pode ser zero, quando nenhuma circulação colateral é visualizada; um, quando vasos arteriais são menos proeminentes do que no hemisfério contralateral; dois, quando vasos arteriais são iguais ou mais evidentes que no hemisfério contralateral. Na fissura silviana, por ser região estratégica, o resultado é multiplicado por dois. Dessa forma, o paciente pode pontuar de 0 a 20 nessa classificação.

Trazendo uma abordagem temporal, a escala de colaterais da angiografia por tomografia computadorizada multifásica (mCTA) permite avaliação do atraso no preenchimento dos vasos colaterais em casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo (GARCÍA-TORNEL et al., 2016). Um escore numa escala de 0 a 5 é atribuído, sendo 5 o melhor e 0 o pior:

- a) 5: nenhum atraso no preenchimento em comparação com o hemisfério contralateral assintomático, vasos piais normais no hemisfério afetado;
- b) 4: atraso de preenchimento de uma fase no hemisfério afetado, mas a extensão e proeminência dos vasos piais são os mesmos;
- c) 3: atraso de preenchimento de ambas as fases no hemisfério afetado, ou um atraso de uma fase com um número significativamente reduzido de vasos no território isquêmico;
- d) 2: atraso de preenchimento de ambas as fases no hemisfério afetado, com um número significativamente reduzido de vasos no território isquêmico, ou um atraso de uma fase mostrando regiões sem vasos visíveis;
- e) 1: apenas alguns vasos são visíveis no hemisfério afetado em qualquer fase;
- f) 0: nenhum vaso visível no hemisfério afetado em qualquer fase.

Para Regenhardt nad Gonzalez et al, a classificação pode ser simplificada para selecionar pacientes candidatos à trombectomia (REGENHARDT et al., 2012). Trata-se de uma escala de rápida avaliação, que estratifica a circulação colateral em três níveis:

- a) Simétrica: A opacificação pelo meio contraste é semelhante quando comparada aos vasos do hemisfério contralateral.

- b) Outro: Qualquer padrão entre simétrico e maligno.
- c) Maligno: Nenhum realce pelo meio de contraste é visto em pelo menos 50% do território da ACM em risco.

Em conclusão, existem várias escalas disponíveis para avaliar colaterais em pacientes com AVC isquêmico agudo. Algumas são mais práticas e de rápida interpretação, como as escalas de Tan e Regenhardt, enquanto outras oferecem detalhes precisos sobre a regionalidade ou avaliam a temporalidade do enchimento do contraste, como as escalas Maas, rLMC e mCTA. A escolha da escala depende das necessidades clínicas e da disponibilidade de recursos para cada caso

2.4 Linha de Cuidado do AVC

Estratégias de prevenção primária devem incluir campanhas de educação sobre AVC, considerando diferenças culturais, étnicas, geográficas e de faixa etária. Para que isso aconteça efetivamente, é importante a ação conjunta de profissionais da saúde, agentes governamentais, indústria, organizações acadêmicas e líderes que representem a sociedade (OWOLABI et al., 2021).

É de fundamental importância educar a população para rapidamente identificar os sintomas de AVC e acionar o SAMU. A cada minuto sem fluxo sanguíneo, ocorre lesão irreversível de dois milhões de neurônios, justificando a máxima de que “tempo é cérebro” (SAVER et al., 2006).

O primeiro atendimento do paciente é primordialmente realizado pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), cuja equipe é treinada para reconhecer os sintomas e sinais sugestivos de AVC precocemente e encaminhar esses pacientes para serviço especializado com disponibilidade para tratamento trombolítico. No entanto, muitos pacientes procuram diretamente, através de carro próprio, as Unidades de Pronto Atendimento (UPAs), de onde também devem ser encaminhados com urgência ao hospital terciário. A busca pelas UPAs em casos suspeitos de AVC deve ser desencorajada, pois aumenta o tempo de acesso ao serviço especializado; ao invés disso, as campanhas educacionais devem enfatizar a importância do SAMU como o meio mais rápido de transportar o paciente com segurança para o local mais adequado (OLIVEIRA-FILHO et al., 2001).

O serviço pré-hospitalar deve ser ágil, considerando a possibilidade de reversão total ou parcial do quadro clínico. No AVCI, o tratamento com agente

fibrinolítico (rtPA) pode dissolver o coágulo, restaurar o fluxo sanguíneo e melhorar o desfecho clínico, desde que realizado em até 4:30h após o início dos sintomas (HACKE et al., 2008). O tratamento com rtPA endovenoso nas primeiras 3 horas dos sintomas aumenta em 11% a chance de o paciente estar independente para suas atividades de vida diária após três meses, com um risco de sangramento intracraniano de aproximadamente 6,4% (*NINDS STROKE STUDY*, 1995).

Pacientes com déficits neurológicos agudos são avaliados, inicialmente, pela tomografia de crânio (TC). Na fase aguda, o principal objetivo do exame de imagem é afastar sangramento e avaliação de sinais precoces de isquemia.

A ressonância magnética de crânio (RM) é um exame de alta sensibilidade para diagnóstico de isquemia na fase hiperaguda. A sequência de difusão (DWI) pode ser adquirida rapidamente, em torno de 60 segundos. Quando há restrição às moléculas de água na sequência DWI, o exame é positivo para AVC. A presença de restrição, além de ser preditora de recorrência nos casos de déficits transitórios, facilita o reconhecimento de certos padrões de isquemia, fornecendo pistas sobre o mecanismo (embólico, hipoperfusão).

A RM pode ajudar a estimar o tempo de evolução do AVC quando o ictus é incerto. Por exemplo, se existe uma imagem positiva em DWI e negativa em FLAIR, pode-se inferir que o AVC tem menos de 6 horas de evolução. Essa área, chamada *mismatch*, é uma estimativa radiológica do tamanho da área de penumbra ou oliguemia.

Desde 2015, sabemos que o tratamento intervencionista endovascular com trombectomia mecânica, associado ou não à trombólise endovenosa, é altamente eficaz para pacientes selecionados (BERKHEMER et al., 2015; GOYAL et al., 2015; CAMPBELL et al., 2015; JOVIN et al., 2015; SAVER et al., 2015). Quando realizada em até 12 horas após o início dos sintomas, a cada 100 pacientes tratados, 16 pacientes a mais terão bons desfechos (VIDALE; AGOSTONI, 2017). Tal procedimento, porém, ainda é prerrogativa de serviços altamente especializados e não compactuados com o Sistema Único de Saúde (SUS).

É importante ressaltar que a chance de reversão dos sintomas é maior quanto mais precocemente for iniciado o tratamento (SAVER et al., 2006). Além do tempo, outra variável determinante para o desfecho é a presença de circulação colateral. Seja através das comunicações do polígono de Willis, seja por meio de anastomoses com a circulação extracraniana, a colateralidade explica o porquê de, em alguns casos, ser

possível realizar tromboectomia mecânica como terapia reperfusional com janela estendida de até 24 horas após o ictus (NOGUEIRA et al., 2018; ALBERS et al., 2018).

Uma vez realizado o tratamento de fase aguda, as próximas etapas da Linha de Cuidado serão investigação etiológica, reabilitação e reintegração social. Todos esses processos se iniciam no internamento e podem ocorrer simultaneamente. Nessa fase do atendimento, as preocupações são identificar o mecanismo causal do AVC, prevenir recorrência, educar paciente e familiares sobre o estímulo à autonomia e às adaptações que serão necessárias nessa nova fase.

Medidas de prevenção terciárias se destinam à prevenção de um segundo ou terceiro evento isquêmico, a redução da incapacidade por meio da reabilitação, com objetivo de restabelecer independência completa ou parcial e promover maior qualidade de vida. A escolha da melhor estratégia de prevenção depende, essencialmente, do mecanismo subjacente ao evento. Para isso, a melhor recomendação, com nível A de evidência, é o internamento em Unidade de AVC (U-AVC) para investigação etiológica (JAUCH et al., 2013; STEINER et al., 2014; CASaubON et al., 2016). Em 2015, foi realizada uma comparação entre pacientes com AVCI agudo internados em U-AVC e pacientes manejados apenas em pronto atendimento não-especializado. Esse estudo italiano mostrou que, na atenção primária, 76,5% dos pacientes receberam alta classificados como indeterminados, enquanto na U-AVC, a proporção de pacientes sem etiologia definida caiu para 35,4%. Tais pacientes inadequadamente investigados apresentaram maior risco de óbito e incapacidade grave em 6 meses (D'ANNA et al., 2015).

2.5 Inteligência artificial na Linha de Cuidados do AVC

A inteligência artificial (IA) tem o potencial de desempenhar um papel significativo nos cuidados de pacientes com AVC, desde o diagnóstico até o tratamento e a reabilitação. Ao analisar grandes conjuntos de dados de pacientes com AVC, a IA pode identificar padrões e tendências que podem ajudar a compreender melhor os fatores de risco, os resultados do tratamento e as melhores práticas.

Os algoritmos são a base técnica que permite que a IA processe informações, faça análises complexas e forneça *insights* valiosos para melhorar os cuidados de pacientes com AVC. Eles permitem que a IA aprenda, adapte-se e evolua com base nos dados, levando a resultados mais eficazes e personalizados.

Quando mais complexo o algoritmo, maior o número de variáveis e camadas que são analisadas. De onde vêm, então, os dados que tecem essas redes? Ora, os dados estão por toda parte, em quantidades cada vez maiores, e o grande desafio da atualidade é organizá-los e processá-los. Chamamos de *big data* conjuntos de dados extremamente amplos, que necessitam de ferramentas especiais para serem comportados, organizados, extraídos e analisados até serem transformados em informação útil. Algoritmos de análise de *big data* são usados para examinar grandes conjuntos de dados de pacientes com AVC, identificando tendências, padrões e correlações que seriam difíceis de detectar manualmente.

Na vida hospitalar, nós produzimos dados o tempo todo. Estão nos textos das evoluções médicas, nos dados vitais aferidos pela enfermagem, nos resultados de exames laboratoriais, no pequeno ponto de uma imagem radiológica chamado *voxel*. O uso da IA já é uma realidade em várias áreas médicas, com destaque para diagnóstico por imagem, genética e eletrodiagnóstico. Quando pensamos nos potenciais benefícios da integração da IA à linha de cuidados de AVC, urge enfatizar a importância da coleta, organização e interpretação desses dados que já produzimos.

Em termos de prevenção primária, é inquestionável a importância dos biobancos, que organizam dados de origem biológica, prospectivamente, para fins de pesquisa. No Brasil, temos o notório exemplo do Joinville *Stroke Registry*, que iniciou em 1995, tornou-se lei municipal a partir de 2013 e desde então proporciona maior entendimento sobre o contexto socioeconômico para direcionar políticas públicas locais. A partir dessa estratégia, Joinville conseguiu diminuir a prevalência de fatores de risco como hipertensão e tabagismo (CABRAL et al., 2016).

Em nível nacional, grandes volumes de dados de saúde da população são coletados, como no Data SUS, nos prontuários eletrônicos, nos cartórios sobre nascimentos, casamentos e óbitos, nas notificações compulsórias de agravos pelos serviços epidemiológicos. Esses dados, coletados principalmente para fins administrativos, poderiam ser usados, por exemplo, em ensaios clínicos. Utilizando ferramentas de IA para *Big Data*, as vantagens de se organizar e interpretar esses dados seriam:

- a) Melhor avaliação dos indicadores de qualidade do sistema de saúde;
- b) Identificação de problemas no sistema;
- c) Identificação de inequidades no acesso;

- d) Avaliação de desfechos como hospitalizações e mortalidade (PAIGE et al., 2021).

O biobanco do Reino Unido baseia-se nos registros de prontuários eletrônicos. O uso de ferramentas de *machine learning* já é usado para extrair o risco cardiovascular de cada paciente. A aplicação da escala ASCVD é realizada automaticamente e sinaliza um alerta para o médico assistente (ALAA et al., 2019). Dessa forma, a análise de prontuários por *machine learning* pode guiar decisões terapêuticas, como auxiliar na indicação de estatinas, por exemplo.

Também os serviços pré-hospitalares se beneficiam do uso de tecnologia. Em países como Alemanha, Canadá, Estados Unidos, Espanha e Austrália, as Unidades de AVC móveis (*mobile stroke units*) já são uma realidade. Ambulâncias que dispõem de tomógrafo, laboratório *point-of-care* e neurologista vascular presencial ou por telemedicina reduzem significativamente o tempo porta-agulha (FASSBENDER et al., 2017). Em grandes centros urbanos onde há Unidades de AVC com diferentes graus de complexidade, saber para onde referenciar o paciente pode ser um desafio. As Unidades de AVC compreensivas dispõem de serviço de hemodinâmica, com neurorradiologista intervencionista de plantão, e podem realizar trombectomia mecânica. Já os centros de urgência em AVC oferecem o trombolítico endovenoso, mas não fazem trombectomia. Como identificar qual o paciente certo para o serviço certo?

Em geral, o paciente se beneficia de uma Unidade de AVC compreensiva quando há alta probabilidade de oclusão de grande vaso proximal, presumindo-se, assim, indicação de trombectomia mecânica. Algumas escalas já foram preconizadas com esse objetivo (PÉREZ DE LA OSSA et al., 2014; LIMA et al., 2016), mas, tendo em vista a existência de tomógrafo nas ambulâncias, há potencial para *softwares* de detecção de oclusão de grande vaso, como *AUTO Stroke Solution LVO*, da *Canon Medical Systems Nederland*, e o e-CTA da *Brainomix*. O *AUTO Stroke Solution LVO* apresentou 81% de acurácia na detecção de oclusão, sendo um método rápido e inovador para triagem pré-hospitalar (RAVA et al., 2021).

Ainda falando em triagem, sabemos que até 25% dos pacientes com AVC são erroneamente diagnosticados nos serviços de emergência, levando a atraso no tratamento e piores desfechos funcionais. Isso acontece, principalmente, quando o profissional de saúde se depara com um *stroke chameleon*, ou seja, situações que mimetizam outra condição que não seja AVC. São exemplos disso pacientes que

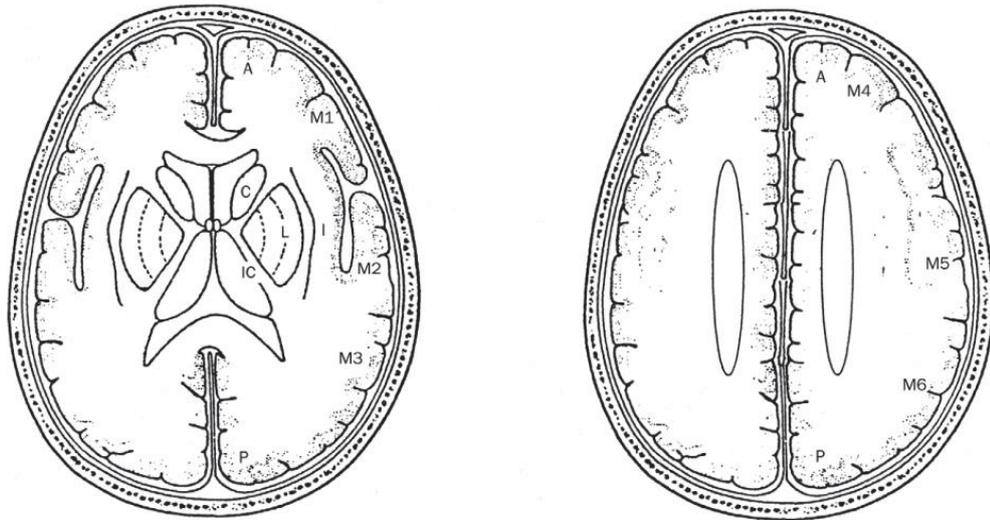
chegam com rebaixamento de nível de consciência, alterações de linguagem isolada e vertigem. Para aumentar as probabilidades de diagnóstico, percebe-se a necessidade de ferramentas que aumentem a suspeição de AVC e sinalizem o médico assistente para considerar o evento vascular como possível diagnóstico.

Uma das possibilidades de melhorar a triagem nos hospitais pode estar na análise do sangue periférico. Um algoritmo baseado em *artificial neural network* foi capaz de discriminar AVC de outros diagnósticos. Esse algoritmo detectou alterações sutis nas proporções das células sanguíneas, que não chegam a extrapolar os valores de referência, mas formam um padrão característico do AVC isquêmico agudo. As alterações que se correlacionaram mais fortemente com doença cerebrovascular foram relação neutrófilo/linfócito aumentada e diminuição no número de monócitos. Juntando todas essas alterações sutis de hemograma e atribuindo pesos distintos a elas, a *artificial neural network*, em sua forma final, foi capaz de discriminar AVC de outros diagnósticos com altos níveis de acurácia sem necessitar de dados clínicos (O'CONNELL et al., 2022).

Após a triagem, uma vez realizado o diagnóstico de AVC, a próxima etapa inclui a complexa tomada de decisão sobre o tratamento. Para indicar trombólise endovenosa ou trombectomia mecânica, é imprescindível saber interpretar TC de crânio e calcular o *Alberta Stroke Program Early CT score* (ASPECTS).

O ASPECTS (figura 1) é um método semiquantitativo para avaliação de sinais precoces de isquemia no território da artéria cerebral média na TC sem contraste. Esses sinais incluem perda da diferenciação entre substância branca e cinzenta, apagamento de sulcos cerebrais e/ou efeito massa. O parênquima cerebral é dividido em 10 territórios: M1, M2, M3, M4, M5, M6, I, C, L, IC. Para cada território com presença de sinal precoce de isquemia, deduz-se 1 ponto. ASPECTS=10 significa exame de imagem normal e prognóstico favorável. ASPECTS < 5 é preditor de mau desfecho e deve-se estar atento para maior risco de sangramento ou transformação hemorrágica.

Figura 1 – Escala aspects para avaliação de AVC isquêmico agudo



Fonte: Barber et al. (2000)

Nota: O valor do ASPECTS é calculado a partir de dois cortes axiais padronizados; o primeiro, ao nível do tálamo e dos núcleos da base; o segundo, ao nível dos cornos anteriores dos ventrículos laterais, rostralmente às estruturas dos núcleos da base.

A avaliação manual do ASPECTS apresenta limitações. Primeiro, há uma grande variabilidade interobservadores. Segundo infartos crônicos ou doença avançada de pequenos vasos podem dificultar a pontuação. Essa avaliação depende da capacidade do humano consistentemente detectar reduções sutis da atenuação no parênquima cerebral; por vezes, essas reduções são tão sutis que estão além da capacidade visual humana. Isso explica por que muitos clínicos se sentem inseguros para avaliar TC. Um estudo demonstrou que o ASPECTS, realizado por quatro neurorradiologistas experientes, apresentou concordância moderada entre os observadores, com a pontuação final coincidindo em apenas 28% dos casos (VAN HORN et al., 2021). Por esse motivo, o escore ASPECTS tem um excelente potencial para algoritmos de *machine learning* e IA. Tais algoritmos deveriam, idealmente, detectar sinais precoces de isquemia com acurácia ótima e apresentar baixa variabilidade interobservador (BRINJINKI et al., 2021).

O e-ASPECTS é um *software* que avalia sinais precoces de isquemia por meio de algoritmos de *machine learning*. Ele é completamente automatizado e validado para auxiliar na tomada de decisão no AVCI agudo. Sua principal limitação está na avaliação de áreas de isquemia progressiva ou pacientes com muita microangiopatia. Ainda assim, alcança resultados semelhantes a *experts* neurorradiologistas e neurovasculares (GUBERINA et al., 2019; BRINJINKI et al., 2021). O ensaio clínico randomizado RESILIENT, que validou a trombectomia mecânica no Brasil, incluiu 221

pacientes, dos quais 121 foram selecionados com base no e-ASPECTS (MARTINS et al., 2020).

O e-ASPECTS pode ser combinado ao e-CTA para avaliação automatizada da angioTC de vasos cerebrais. O e-CTA utiliza algoritmos de *machine learning* combinados a *deep learning* para detectar oclusão de vaso proximal para os seguintes sítios: ACI distal, ACM proximal ou ACM distal (SAWICKI et al., 2021). Além disso, a partir de imagens reconstruídas em MIP, ele gradua a circulação colateral conforme os critérios de Tan (TAN et al., 2007).

Além dos dispositivos já mencionados, a indicação de trombólise endovenosa pode requerir método de imagem avançada em situações específicas, como AVC ao despertar e AVCI com ictus indeterminado. Para esses casos, é necessário estimar área de penumbra, sendo possível o uso da RM com avaliação do *mismatch* DWI/FLAIR ou da TC de perfusão (THOMALLA et al., 2018; MA et al., 2019). A TC de perfusão quantifica a área infartada e a área de penumbra. Esse método fornece valores de volume sanguíneo cerebral (CBV), fluxo sanguíneo cerebral (FSC), tempo de trânsito médio do contraste (MTT) e tempo para concentração de pico (T_{max}). A imagem final da perfusão, no entanto, não é fácil de interpretar. *Softwares* automatizados, como o *Rapid (iSchema View)*, facilitam a leitura por providenciar, em centímetros cúbicos, o tamanho do infarto, da penumbra e calcular a razão entre os dois (*mismatch ratio*), que foi considerada significativa em ensaios clínicos quando maior do que 1,8.

A investigação etiológica do AVC também constitui um desafio, principalmente quando falamos do AVC embólico de etiologia indeterminada (ESUS). Existem *softwares* de angioTC que permitem melhor caracterização da placa aterosclerótica carotídea (SABA et al., 2021) e métodos de leitura de ECG com potencial de prever o aparecimento de fibrilação atrial (RABINSTEIN et al., 2021).

Finalmente, a reabilitação também constitui potencial relevante para uso da IA, em especial no ramo da robótica. Uma metanálise da Cochrane de 2017 demonstrou que, até o momento, dispositivos eletromecânicos não substituem o terapeuta na reabilitação do AVC. A participação do profissional, o toque físico, ainda é fundamental para adaptar os exercícios conforme a tolerância e evolução do paciente (MEHRHOLZ et al., 2017).

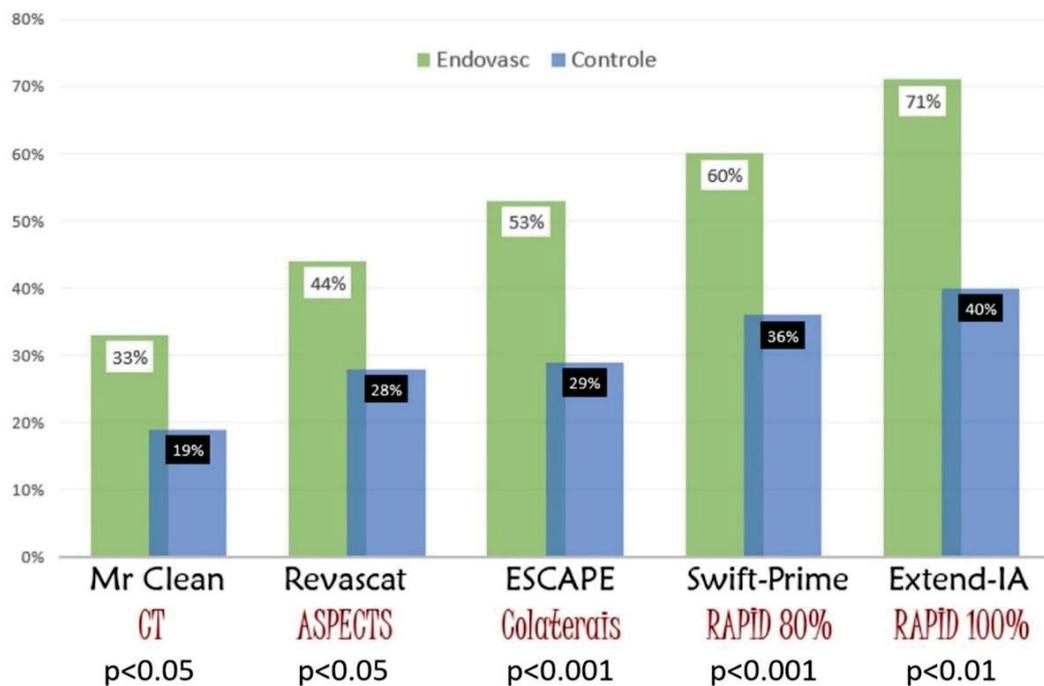
3 HIPÓTESE

Até 2015, a premissa que norteava o tratamento do AVC era de que “tempo é cérebro”. Embora tal afirmação não deixe de ser verdade, os ensaios clínicos de trombectomia mecânica trouxeram um precioso conhecimento para mudar o paradigma da avaliação de fase aguda: se o tempo não estiver a nosso favor, talvez as colaterais estejam.

Os primeiros cinco ensaios clínicos de trombectomia, com seus resultados positivos e suas amostras distintamente selecionadas, mostraram quais são os pacientes que se beneficiam da reperfusão. O MR CLEAN (BERKHEMER et al., 2015), em relação ao seu antecessor de resultados negativos IMS-III (BRODERICK et al., 2013), mostrou que o estudo de imagem vascular, fosse por angioTC, angioRM ou arteriografia, foi uma mudança certa, que nos deu o primeiro estudo positivo de trombectomia. Adiante, o REVASCAT (JOVIN et al., 2015) fez mais do que MR CLEAN. Além de documentar oclusão de grande vaso proximal, era necessário, também, ter uma pontuação na escala ASPECTS ≥ 7 na TC ou ≥ 6 na RMN. A partir daí, difunde-se o conceito de *mismatch* clínico-radiológico. O ESCAPE (GOYAL et al., 2015), além de analisar oclusão de grande vaso e ASPECTS, foi o primeiro estudo a olhar especificamente para as colaterais. Nesse ensaio clínico canadense, pacientes com circulação colateral em menos 50% do território da ACM foram excluídos. Com esse novo olhar, o p valor que era <0.05 nos estudos anteriores (MR CLEAN e REVASCAT), chega a <0.001 no ESCAPE. Ou seja, quanto mais refinamos a amostra, maior o benefício do tratamento.

Como se os resultados não fossem suficientemente revolucionadores até aqui, o estadunidense SWIFT-PRIME (SAVER et al., 2015) e o australiano EXTEND-IA (CAMPBELL et al., 2015) alcançaram resultados ainda mais impressionantes com o uso da inteligência artificial. A aplicação do *software* RAPID em tomografia de perfusão permitiu uma avaliação de *mismatch* mais fidedigna. Com isso, o EXTEND-IA conseguiu obter, a partir de uma amostra de indivíduos com AVC moderado a grave (NIHSS médio 13), o impressionante desfecho de 72% de pacientes com independência funcional (ERm 0-2) em 90 dias no grupo de pacientes submetido à intervenção (figura 2).

Figura 2 – Ensaio clínico de trombectomia mecânica publicados em 2015



Fonte: a autora (2023).

Até aqui, entendemos que a avaliação da imagem vascular para documentar se há oclusão de grande vaso proximal, o escore de colaterais e avaliação do *mismatch*, seja por meio do ASPECTS na tomografia, seja com auxílio da inteligência artificial como o RAPID, são variáveis extremamente importantes na tomada de decisão de tratamento agudo do AVC. Mas será que alguma dessas variáveis seria capaz de mudar nossa forma de enxergar a inexorável variável do tempo? Se o paciente chegar depois de seis horas, mesmo tendo em mãos um tratamento altamente eficaz (NNT entre 3 e 7), ainda há o que fazer?

Uma mudança de paradigma aconteceu, definitivamente, em 2017, quando os estudos DAWN (NOGUEIRA et al., 2017) e DEFUSE-3 (ALBERS et al., 2017) conseguiram estender a janela de tratamento da trombectomia mecânica para 24 horas. Ambos os ensaios clínicos utilizaram o RAPID para seleção de pacientes com *mismatch* clínico-radiológico. A importância do estudo vascular já se tornou indiscutível nesse momento. E, surpreendentemente, o resultado em termos de eficácia foi ainda maior do que nos 5 ensaios clínicos de 2015. DAWN conseguiu um feito extraordinário, que foi o NTT de 2 – para cada dois pacientes com AVC submetidos a trombectomia mecânica em até 24 horas, um deles ficou independente.

Qual a explicação para estudos de AVC com janela estendida terem resultados melhores do que os estudos na janela convencional? Do ponto de vista metodológico,

a resposta está na seleção dos pacientes. Do ponto de vista fisiológico, trata-se do paradoxo da janela tardia. Se o paciente consegue ter área de tecido viável (*mismatch*) mesmo depois de mais de vinte horas, ele é um excelente candidato à terapia de reperfusão endovascular. Se nada for feito, essa penumbra, dentro de um ou dois dias, vai se converter em zona de infarto e o paciente evoluirá com desfechos funcionais desfavoráveis. Mas se fizermos o tratamento, as chances são muito favoráveis; daí a grande diferença dramática de desfecho de um braço para outro no ensaio clínico. Percebemos, então, que há dois tipos de pacientes: os “infartadores rápidos”, que dentro de seis horas de janela já evoluíram para lesão irreversível, e os “infartadores lentos”, aqueles que se beneficiam de reperfusão mesmo depois de 24 horas. O que faz um indivíduo ser “infartador rápido” ou “infartador lento”? Colaterais. Se elas fizerem seu papel, podem “segurar” uma penumbra isquêmica por muito mais do que seis horas. Os ensaios clínicos DAWN e DEFUSE 3 mostraram, portanto, que a única variável capaz de driblar o tempo é a presença de boas colaterais.

Recentemente, a avaliação automatizada das colaterais por softwares de IA já se mostra factível e de alta acurácia. Possui alta sensibilidade e especificidade em diferentes subgrupos de pacientes e tipos de tomógrafos. Pode sugerir a presença de oclusão de grande vaso, identificando candidatos à trombectomia mecânica; por outro lado, ao excluir oclusão, pode reduzir cursos relacionados à transferência para Unidade de AVC compreensiva e realização de arteriografia (DEHKHARGHANI et al, 2021).

A avaliação automatizada de colaterais na angioTC através de machine-learning pelo *software* e-CTA da *Brainomix* foi validada em 2019 (GRUNDWAL et al., 2019). Nesse trabalho com 98 pacientes elegíveis para trombectomia mecânica, as imagens foram avaliadas manualmente por 3 neurorradiologistas experientes. Observou-se variações significativas entre as pontuações dos três ($p=0.003$). Depois, os mesmos profissionais reavaliaram as mesmas imagens juntos e o desempenho dos três em consenso foi comparada à do e-CTA. Houve 90% de concordância entre o consenso de experts e o e-CTA. Além disso, após uso de e-CTA, os neurorradiologistas que, previamente tinham grande variabilidade, passaram a concordar em 95% dos casos. O uso do algoritmo automatizado, portanto, parece ser um instrumento mais consistente para a seleção de pacientes em ensaios clínicos.

Este estudo se divide em duas fases distintas. Na primeira fase, exploraremos como a inteligência artificial pode contribuir para otimizar o processo de interpretação

de imagens cerebrais, visando reduzir o tempo necessário para essa análise. Na segunda fase, aproveitaremos a tecnologia para coletar dados sobre as condições intrínsecas dos pacientes, com foco especial na circulação colateral.

4 JUSTIFICATIVA

Segundo o *Nurses' Health Study*, 70% das doenças cardiovasculares, 80% das insuficiências cardíacas e 90% dos casos de diabetes são atribuídos a fatores de risco modificáveis (WILLETT et al., 1987).

Aproximadamente 90% de todos os AVCs podem ser prevenidos. Para isso, são necessárias melhorias no sistema de saúde e seu acesso, além de maior controle de fatores de risco cardiovasculares na população. Já foi demonstrado que pessoas que seguem um estilo de vida saudável apresentam risco de AVC significativamente menor (CHIUVE et al., 2008). Esse estilo de vida contempla não fumar, fazer atividade física moderada por pelo menos 30 minutos ao dia, manter IMC abaixo de 25 kg/m², consumir álcool apenas moderadamente e seguir uma rotina de alimentação saudável, como a dieta DASH (LARSSON et al., 2016).

O controle adequado de fatores de risco continua sendo um desafio em nível mundial. Pesquisa recente realizada pela *World Stroke Organization* mostrou que apenas um terço das atividades recomendadas para prevenção primária estão sendo realizadas nos 82 países que participaram da pesquisa, com disparidades significativas e menor aderência nos países subdesenvolvidos (OWOLABI et al., 2021).

No Brasil, estudos populacionais realizados em Joinville-SC e Matão-SP mostram que a hipertensão é o fator de risco mais preponderante, estando presente em 71% dos pacientes (AVEZUM et al., 2015; DIEGOLI et al., 2020). Outros desafios são a doença de Chagas, endemia negligenciada que aumenta os riscos de aneurisma apical e trombo intracardíaco (OLIVEIRA-FILHO et al., 2005) e a fibrilação atrial (FA). No caso da FA, embora seja a arritmia mais comum do idoso, presente em até 2% da população geral, quase 1/5 dos pacientes não recebem anticoagulante (MASSARO et al., 2016).

Lidamos, ainda, com a falta de conhecimento da população sobre o AVC. Uma entrevista populacional realizada no Dia do AVC em Porto Alegre e cidades de São Paulo mostrou que, das 1304 pessoas entrevistadas, 35% souberam identificar sintomas e sinais de AVC e apenas 33% acionariam um serviço de emergência (GOMES et al., 2017). Outro trabalho demonstrou que até 28 termos diferentes são usados para nomear doença cerebrovascular e que apenas 34% da amostra sabia informar o número correto do SAMU (PONTES-NETO et al., 2008). Em Curitiba-PR,

apenas 7,8% dos entrevistados tinham conhecimento sobre a janela terapêutica para tratamento do AVC (PANÍCIO et al., 2014).

A partir desse contexto, entendemos por que a terapia de reperfusão continua sendo, infelizmente, privilégio para poucos. Para ser elegível para um tratamento com trombólise ou trombectomia, o paciente precisa estar acompanhado de alguém que consiga reconhecer os sintomas e sinais de AVC, seja capaz de informar a hora de início dos sintomas (ictus) e aja rapidamente acionando o SAMU. Atrasos no reconhecimento pré e intra-hospitalar explicam por que poucos pacientes recebem tratamento. Dados da Suécia, país desenvolvido, mostram que de 2007 a 2010, somente 6.7% dos pacientes com AVC receberam terapia trombolítica (STECKSÉN et al., 2011). A mesma incidência de 6% foi relatada ao longo de sete anos em Joinville-SC (MORO et al., 2013).

Quando se fala em trombólise endovenosa, o pouco que fazemos ainda pode melhorar. De acordo com a *American Heart Association*, menos de um terço dos pacientes que recebem rtPA endovenoso são tratados dentro dos *guidelines*, principalmente no que diz respeito ao tempo porta-agulha menor que 60 minutos (FONAROW et al., 2011). Na linha-de-frente do tratamento do AVC, 60 minutos é o tempo para o médico interpretar a tomografia de crânio, conversar com a família, estabelecer o horário do ictus, avaliar possíveis contraindicações, realizar o exame neurológico direcionado pela escala NIHSS (anexo 1) e decidir entre tratar ou não tratar. Se todo esse procedimento já é complexo para um especialista na área, imagine que na maioria das vezes o primeiro atendimento do paciente com AVC não será feito por um neurologista.

O Brasil tem 2.73 neurologistas para cada 100.000 habitantes, com alta variabilidade entre as regiões, estando a maior parte dos profissionais concentrada nas regiões sul e sudeste e distante das áreas rurais. Uma pesquisa conduzida pelo Conselho Federal de Medicina aponta que 76% dos hospitais públicos não possuem as condições adequadas para atender AVC ("*Brazil: Majority of hospitals unfit to handle stroke victims*", 2017). Para suprir essa demanda, a telemedicina é uma prática baseada em evidência. Desde 2020, o uso da tecnologia para avaliação remota de pacientes candidatos à trombólise ou trombectomia já é realidade.

Hoje, no Brasil, a Linha de Cuidados de atendimento ao AVC ainda apresenta diversas fragilidades; no entanto, com o avanço tecnológico e a digitalização crescente dos serviços de saúde, muitas dessas barreiras já estão sendo enfrentadas.

Para a prevenção primária do AVC, por exemplo, pesquisadores brasileiros auxiliaram no desenvolvimento de um aplicativo, o Riscômetro de AVC, que é capaz de calcular a possibilidade de alguém ter um AVC entre os próximos cinco a dez anos e incentiva o usuário a mudar de estilo de vida (SILVA et al., 2020). Outro aplicativo, o *Join*, facilita a comunicação do serviço pré-hospitalar com a equipe assistente, permite o rastreamento da ambulância e organização dos encaminhamentos, além de garantir confidencialidade dos dados dos pacientes (MARTINS et al., 2020). Esses são dois exemplos de como a tecnologia já está incorporada em muitos centros de atendimento ao AVC no Brasil.

Considerando que a maior parte dos AVCs não são vistos inicialmente pelo médico neurologista, e que até mesmo para os especialistas a interpretação da TC de crânio é um desafio, sabemos que a análise automatizada desses exames pode diminuir o tempo de decisão e a sobrecarga do médico, aumentando o número de candidatos à trombólise e à trombectomia.

Em resumo, a inteligência artificial pode contribuir significativamente para a redução dos impactos do AVC, abordando a prevenção, conscientização, identificação precoce e tratamento eficaz. Algoritmos de análise de imagem que auxiliam na detecção rápida de sinais de AVC podem identificar regiões afetadas e fornecer informações essenciais para o tratamento. A inteligência artificial, portanto, pode ser uma ferramenta poderosa para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com AVC e reduzir as consequências devastadoras dessa condição de saúde.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Analisar o uso da inteligência artificial na interpretação da neuroimagem, na pontuação do e-ASPECTS na tomografia de crânio sem contraste e na avaliação de circulação colateral a partir do e-CTA, em pacientes com AVCI agudo.

5.2 Objetivos Específicos

O objetivo específico do Estudo 1 é comparar o desempenho de médicos neurorradiologistas e emergencistas na avaliação do ASPECTS, antes e após o auxílio da ferramenta e-ASPECTS.

Os objetivos específicos do Estudo 2 são:

- a) Avaliar se fatores demográficos e fatores de risco cardiovasculares contribuem para colateralidade ótima demonstrada pelo e-CTA.
- b) Avaliar se a colateralidade ótima demonstrada pelo e-CTA apresenta correlação com desfechos clínicos, sendo o desfecho primário a combinação de óbito e incapacidade grave na alta, em 30 dias e em 90 dias.

6 METODOLOGIA

O trabalho inclui duas análises retrospectivas de bancos de dados. O estudo 1 compreende pacientes com primeiro AVC isquêmico admitidos na U-AVC do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) no período compreendido entre março de 2017 a fevereiro de 2018. Já o estudo 2 incluiu pacientes com AVCI entre setembro de 2021 a janeiro de 2023. A mudança nas datas ocorre porque a partir de setembro de 2021, o tomógrafo do CHC-UFPR passou a realizar, além da avaliação do E-ASPECTS, a avaliação da circulação colateral pelo e-CTA (*Brainomix*, Oxford UK).

A fase 1 do trabalho constitui uma subdivisão do projeto CAAE 19474013.0.0000.0096, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR com dispensa de uso de termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

O e-ASPECTS e o e-CTA foram proporcionados ao CHC-UFPR condicionado ao uso em pacientes do ensaio clínico *RESILIENT* (MARTINS et al., 2020). Aplicação desses dispositivos continua sendo permitida devido à participação do CHC-UFPR em pesquisas ainda em andamento. Assim sendo, a fase 2 do trabalho faz parte dos projetos referentes ao *RESILIENT EXTEND* (Número do CAAE: 17877519.6.2012.0096) e *RESILIENT TNK* (Número do CAAE: 55460522.2.2005.0096)

7 MATERIAL E MÉTODOS

7.1 Estudo 1

Trata-se de um estudo retrospectivo, que incluiu dados de pacientes admitidos entre março de 2017 e fevereiro de 2018.

Pacientes com suspeita de AVC são encaminhados via SAMU, pelo Protocolo de AVC, ou admitidos por procura direta na Unidade Referenciada, que corresponde ao pronto atendimento de porta fechada do CHC-UFPR. A realização da TC na admissão e do exame de controle em 24 horas estão alinhados com o protocolo de atendimento a AVC da instituição. Em alguns casos, porém, o paciente pode chegar tardiamente, com mais de 24 horas de sintomas, geralmente por procura direta. Para o trabalho, a população de interesse constituiu casos de AVC de circulação anterior, que é o território avaliado pela escala ASPECTS e pelo e-ASPECTS.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

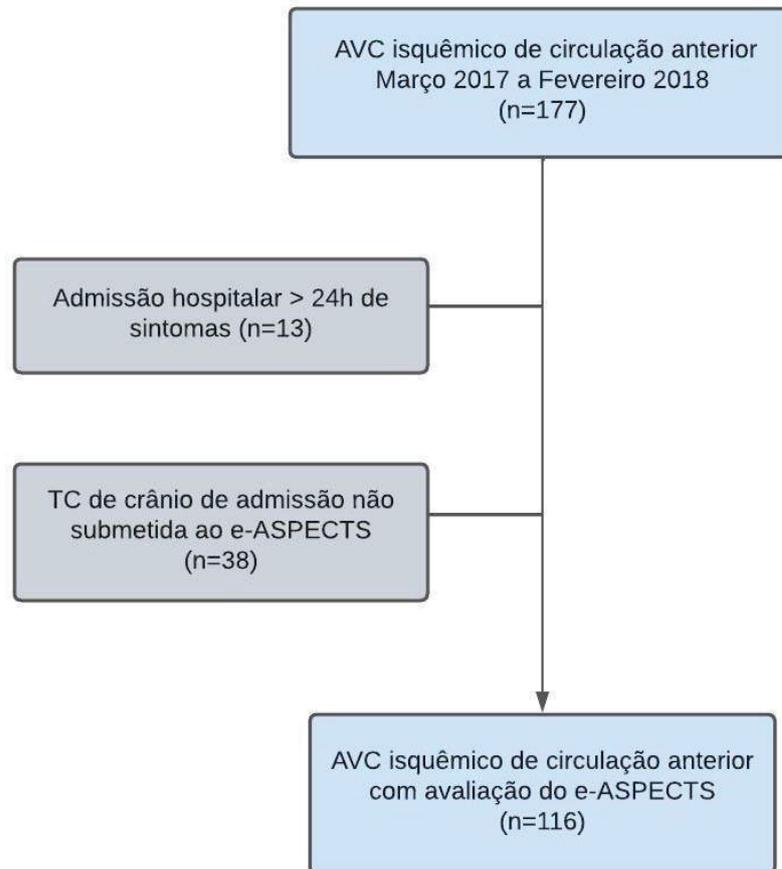
- a) Diagnóstico final de AVC isquêmico de circulação anterior;
- b) Exame de imagem de controle, podendo ser TC ou RMN de crânio, realizado em aproximadamente 24 horas da admissão.

Inicialmente, 167 pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico de circulação anterior admitidos sequencialmente no CHC-UFPR foram considerados para a análise. Foram excluídos 13 casos que chegaram com mais de 24 horas do ictus e 38 pacientes cujas tomografias de crânio não foram submetidas ao e-ASPECTS. Após a exclusão desses 50 casos, obteve-se uma amostra de 116 pacientes. Os critérios de exclusão, portanto, foram:

- a) Admissão hospitalar após 24 horas de sintoma;
- b) TC de crânio de admissão não submetida ao e-ASPECTS.

O fluxograma de obtenção da amostra pode ser visto na figura 3:

Figura 3 – Fluxograma de inclusão de pacientes do estudo 1



Fonte: a autora (2023).

Todos os pacientes foram tratados de acordo com *guidelines* atuais, ou seja, receberam trombólise endovenosa se chegaram dentro da janela terapêutica e na ausência de contraindicações; receberam dupla-antiagregação plaquetária em dose de ataque se AVC *minor*; receberam antiagregante e estatina nas primeiras 24 horas, conforme os indicadores de qualidade de AVC.

Em relação à imagem, os pacientes foram submetidos à TC de crânio com cortes de 0.5mm de espessura, em tomógrafo de 64 canais (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Japão). As imagens foram reconstruídas para 2 e 5 mm de espessura utilizando o algoritmo de sobreposição FC64 kernels.

As imagens de admissão foram retrospectivamente analisadas por dois neurorradiologistas (NR1 e NR2), com pelo menos 5 anos de experiência avaliando imagens de AVC isquêmico agudo. As mesmas imagens foram também avaliadas por dois médicos com experiência em emergência (EP1 e EP2). Ambos possuíam pelo menos 5 anos de atuação na Unidade Referenciada do Hospital de Clínicas. Os dois

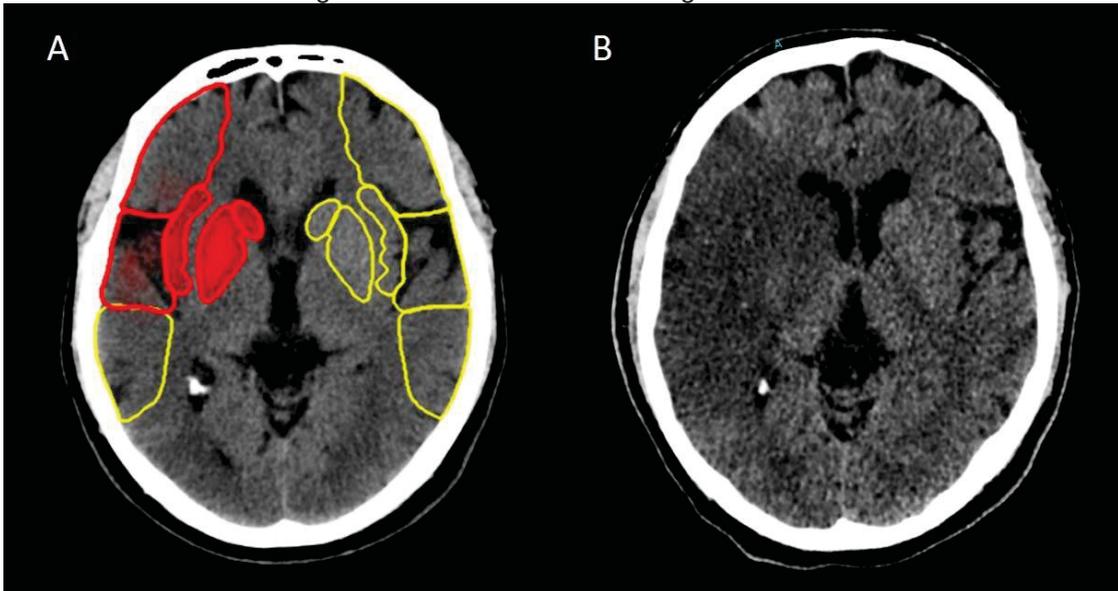
grupos receberam treinamento no método ASPECTS antes de receber as imagens. Esse treinamento contemplou uma palestra ministrada em *slides*, presencialmente, com duração prevista de 30 minutos.

Os avaliadores, tanto neurorradiologistas quanto médicos de emergência, eram cegos quanto às informações sobre os sintomas, sinais e lateralidade do AVC. Eles também não tiveram acesso às imagens de controle. Tanto os neurorradiologistas quanto os médicos de emergência analisaram as mesmas 116 imagens de crânio sem contraste, em ordens aleatórias. A primeira análise foi feita por contra própria, enquanto na segunda os médicos tiveram auxílio da ferramenta E-ASPECTS, em uma nova ordem aleatória.

Para análise de performance, utilizou-se a verdade terrestre (*ground truth*), um padrão de comparação no qual todos os pixels da imagem já são conhecidos para se decidir a qual classe pertencem (figura 4). Esse padrão de comparação foi considerado a tomografia de controle de 24 horas, além de todas as outras informações pertinentes ao caso clínico, como os achados do exame neurológico de cada paciente e a ressonância magnética. Todos esses dados, que juntos constituíram a verdade terrestre, estiveram à disposição de um terceiro neurorradiologista.

Para a análise estatística, os dados foram tabulados com auxílio do *software da IBM SPSS Statistics*, versão 25.0. Cada uma das 166 imagens foi subdividida em 10 territórios correspondentes ao ASPECTS. Cada um dos territórios, por sua vez, foi categorizado de forma dicotômica em “normal” ou “alterado”. A partir daí, cada avaliador gerou dados de sensibilidade, especificidade e curvas ROC para comparação da performance antes e depois do uso do E-ASPECTS. Foi avaliado, também, o coeficiente de correlação de Matthews (MCC) para cada tentativa de cada médico. Esse coeficiente é uma medida equilibrada de precisão; um coeficiente de 1 indica previsão perfeita, 0 previsão aleatória e -1 previsão inversa.

Figura 4 – Verdade terrestre ou ground truth



Fonte: a autora (2023).

Nota: Em A, a tomografia de admissão com avaliação do e-ASPECTS, sugerindo sinais de isquemia precoce em M1, M2, lentiforme, ínsula e caudado. Em B, tomografia de controle de 24 horas evidenciando área de infarto extenso em território de ACM direita, confirmando a suspeita inicial. Como na imagem de controle a verdadeira natureza dos pixels é facilmente estabelecida, seus dados são considerados a verdade terrestre ou *ground truth*. Além disso, para determinar a verdade terrestre, o terceiro neurorradiologista também teve acesso à ressonância e aos dados clínicos de cada paciente.

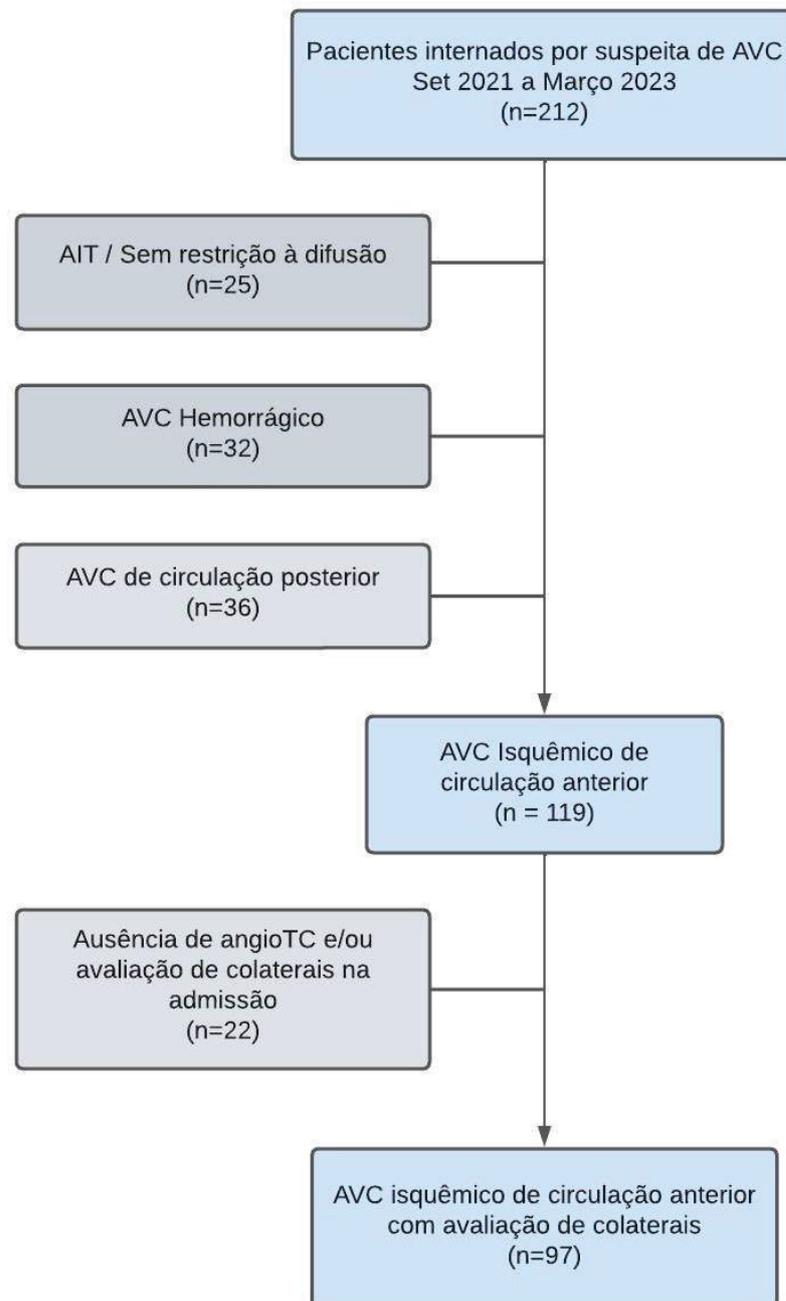
7.1.1 Materiais e Métodos do Estudo 2

Esse segundo estudo retrospectivo incluiu 97 pacientes entre setembro de 2021 e fevereiro de 2023. Assim como no estudo 1, foram considerados para o trabalho todos os pacientes admitidos no CHC-UFPR com suspeita de AVC isquêmico em fase aguda. Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- a) Pacientes com suspeita inicial de AVC isquêmico de circulação anterior
- b) Admissão hospitalar dentro das primeiras 24 horas do ictus.

Foram excluídos pacientes com diagnóstico final diferente de AVC isquêmico de circulação anterior (AIT; AVC hemorrágico; AVC de circulação posterior) pacientes que por algum motivo não fizeram angiotomografia na entrada (ex: indisponibilidade de contraste iodado); pacientes cujas imagens não foram processadas pelo e-CTA. A obtenção da amostra pode ser mais bem visualizada conforme o fluxograma da Figura 5.

Figura 5 – Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo 2



Cada paciente foi analisado quanto às variáveis demográficas, como gênero e idade. Além disso, foi realizada avaliação dos fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, diabetes, dislipidemia tabagismo, etilismo, insuficiência cardíaca, doença vascular obstrutiva periférica, AVC ou AIT prévio.

Em relação aos dados da admissão, considerou-se importante registrar pressão arterial, glicemia capilar e a avaliação neurológica por meio da escala NIHSS, que nos informa sobre a gravidade dos sintomas do AVC (anexo 1).

Além disso, foram avaliados exames laboratoriais coletados na admissão, como dosagem de creatinina e hemoglobina glicada. No hemograma, observamos a relação neutrófilo / linfócito e a quantidade de monócitos no sangue periférico.

Esses pacientes foram internados no CHC-UFPR por um período mínimo de 24 horas. Foram submetidos à investigação para descobrir o mecanismo subjacente ao AVC e classificados conforme SSS-TOAST. A propedêutica complementar incluiu, para todos os pacientes, RM de crânio (fundamental para exclusão de AIT), eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e Doppler de carótidas e vertebrais. Em casos selecionados, prosseguiu-se a investigação com Holter de 24 horas, ecocardiograma transesofágico, RM com estudo da parede do vaso (*Vessel-Wall*), arteriografia digital e, para pacientes jovens, exames laboratoriais para rastreio de trombofilias. Dessa forma, os pacientes foram classificados quanto à etiologia: cardioembolia, aterosclerose de grandes vasos, doença vascular de pequenos, outras etiologias e indeterminados.

Na alta, houve registro do grau de dependência funcional do paciente, sintetizada pela Escala Modificada de Rankin (ERm) (anexo 3), e qual foi o destino pós-alta (domicílio, serviço de atendimento domiciliar ou encaminhamento ao Hospital de Reabilitação). Nos casos de óbito, foi registrada a data do óbito e a causa.

Para a coleta das informações dos pacientes, como comorbidades cardiovasculares, tipo de tratamento de fase aguda e resultados de exames, utilizamos uma ficha de coleta de dados (anexo 4), para preenchimento de acordo com as informações registradas em prontuário eletrônico. O paciente foi considerado hipertenso se esse diagnóstico estivesse explicitamente descrito na evolução de admissão ou caso constasse uso de anti-hipertensivos na lista de medicações prévias. A mesma regra se aplicou à dislipidemia, sendo valorizado tanto o relato prévio quanto o uso pregresso de estatina. Para o diagnóstico de diabetes, além do registro em prontuário, consideramos a glicemia capilar de acima de 200 mg/dl na admissão (ao acaso) ou a HbA1c maior ou igual a 6,5%, conforme a diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (COBAS et al., 2022).

Após a alta, os pacientes mantiveram acompanhamento ambulatorial. O protocolo do serviço de neurovascular inclui avaliações presenciais em 30 dias, 3 meses, 6 meses e 12 meses após o AVC, podendo haver consultas extras conforme julgamento clínico. Nas consultas ambulatoriais, os pacientes foram avaliados por neurologistas com pelo menos cinco anos de experiência na área de doenças

cerebrovasculares. Em tais consultas, além do atendimento normal às demandas do paciente, obteve-se de forma presencial a pontuação na ERm. No caso dos pacientes não compareceram às consultas de retorno, houve a tentativa de contato telefônico para determinar a pontuação na ERm. Pacientes que não compareceram às consultas ou que não atenderam o telefone foram rastreados nos obituários online.

7.1.2 Neuroimagem

As angiotomografias de vasos cerebrais foram obtidas usando tomógrafo de 64 canais (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Japão). O protocolo realizado consiste na infusão de 80ml de contraste de iodado em bôlus. Imagens axiais, sagitais e coronais são reconstruídas em cortes de 0.625mm. O e-CTA, produzido pela *Brainomix*, registra o tempo de processamento da imagem e essa avaliação é incluída como uma série de imagens no Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens (*Picture Archiving and Communication System* ou PACS). Além disso, o *software* realiza uma série de imagens em projeção de intensidade máxima (MIP), que promove melhor visualização de oclusões vasculares. A avaliação para presença ou ausência de oclusão, bem como a graduação do sistema de colaterais, também é reportada num gráfico que combina imagem e texto.

Para o estudo, as seguintes variáveis foram analisadas: presença ou ausência de oclusão, sítio da oclusão e graduação de colaterais. O sítio da oclusão poderia ser ACI distal, ACM proximal ou ACM distal. A graduação em colaterais realizada pelo *software* realiza uma estratificação de zero a 3 (figura 6). Para a análise estatística, consideramos a pontuação 3 como “colateral ótima” e qualquer valor diferente de 3 como “colateral subótima”.

7.1.3 Análise Estatística

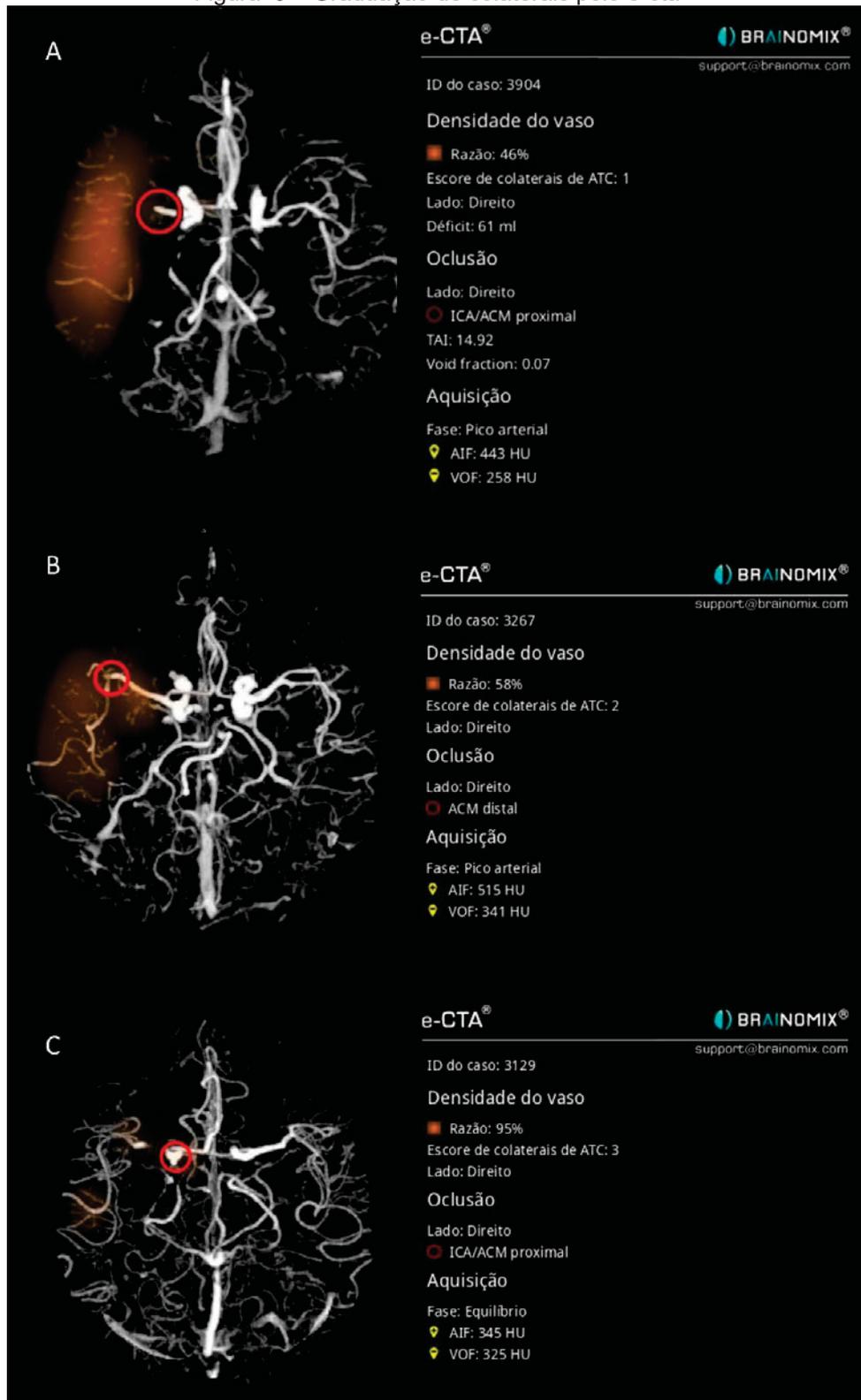
Os dados foram analisados com auxílio do programa computacional *Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA*. A condição de normalidade de variáveis contínuas foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Para a descrição de variáveis quantitativas foram apresentados média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e amplitude

interquartílica. Variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e percentual.

A condição de normalidade de variáveis contínuas foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação de pacientes com e sem colateral ótima, em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste *t de Student* para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. As comparações quanto às distribuições de variáveis categóricas foram feitas usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Para análise univariada e multivariada de fatores associados à sobrevida (em todo o seguimento), foram ajustados modelos de Regressão de Cox. A medida de associação estimada foi a *odds ratio* com intervalos de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

Desfechos de óbito no internamento e de desfechos combinados de óbito com grau de incapacidade (na alta ou ambulatorial) foram analisados de forma univariada e multivariada ajustando-se modelos de Regressão Logística. A medida de associação estimada foi a *odds ratio* com intervalos de confiança de 95%. A significância de cada variável nos modelos ajustados foi avaliada pelo teste de Wald. Para os modelos multivariados a colinearidade das variáveis explicativas foi previamente avaliada.

Figura 6 – Gradação de colaterais pelo e-cta



Fonte: a autora (2023).

Nota: Em A, paciente com oclusão de ACM proximal e colaterais escassas (grau 1). Em B, caso de oclusão em ACM distal e colaterais grau 2. Em C, paciente com oclusão de ACI terminal e circulação colateral ótima (grau 3).

8 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

8.1 Resultados do Estudo 1

Obteve-se uma amostra de 116 pacientes e suas respectivas imagens de crânio de admissão. Os pacientes apresentaram idade média de 77 anos. Os fatores de risco cardiovasculares mais prevalentes foram hipertensão (48,2%), tabagismo (12,9%) e fibrilação atrial (13,7%). Abaixo, segue as características da amostra na tabela 3:

Tabela 1 – Variáveis demográficas

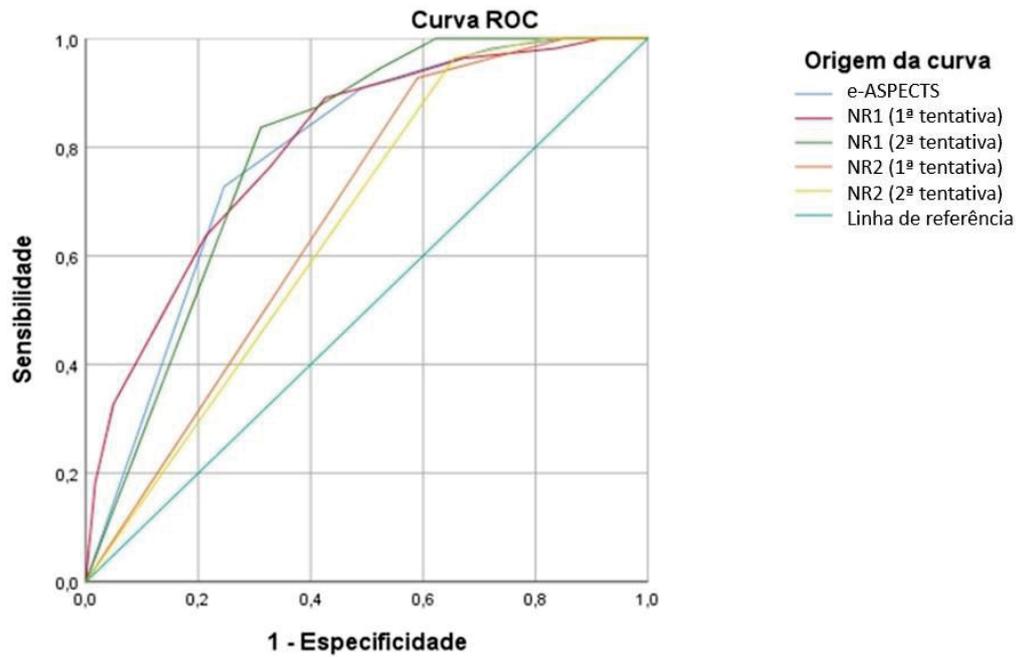
Variável	N = 116 (m ± dp ou %)
Idade	77 ± 9,8
Sexo feminino (%)	51 (43,9%)
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	56 (48,2%)
Diabetes mellitus (DM)	12 (10,3%)
Dislipidemia	11 (9,4%)
Tabagismo	15 (12,9%)
Etilismo	13 (11,2%)
Fibrilação atrial	16 (13,7%)
Doença arterial coronariana	14 (12,0%)
Insuficiência cardíaca	13 (11,2%)
Doença arterial obstrutiva periférica	2 (1,7%)
AVC ou AIT prévio	16 (13,7%)

Nota: m: média, dp: desvio padrão

Desses pacientes que foram admitidos em protocolo de AVC, 70 (60,3%) encontravam-se dentro da janela terapêutica para trombólise endovenosa de 4:30 horas. Do total da amostra, 56 (48,2%) foram submetidos ao tratamento com rtPA.

Para o EP1, a área sob a curva (AUC) foi 0,578 na primeira tentativa e 0,731 na segunda tentativa, havendo um aumento da estimativa de acurácia de 27%. Para o EP2, a AUC foi de 0,536 na primeira tentativa e de 0,729 na segunda, observando-se ganho de 36% (figura 7). No caso dos neurorradiologistas, a AUC praticamente não se alterou. Para o NR1, a AUC antes e depois do e-ASPECTS foi de 0,801 e 0,791, respectivamente. Para o NR2, a AUC antes e depois foi de 0,674 e 0,657. Nos dois casos, houve uma ligeira redução de 2% (figura 8).

Figura 7 – Desempenho dos neurorradiologistas

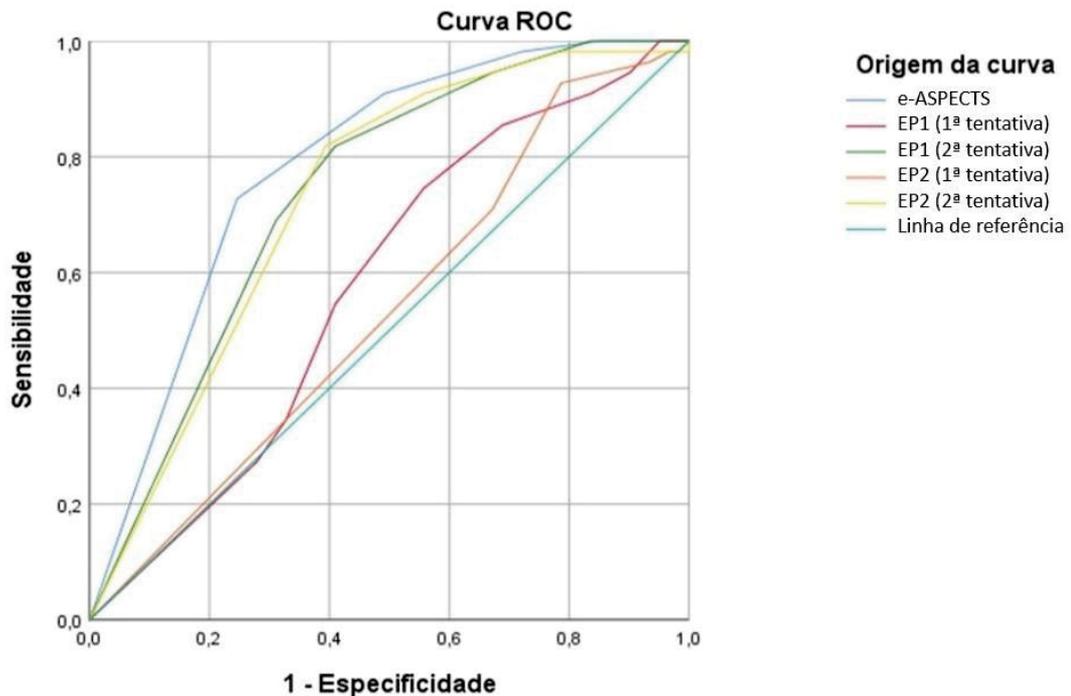


*NR1 – neurorradiologista 1

*NR2 – neurorradiologista 2

Nota: Em vermelho e laranja, estão representadas as acurácias das primeiras tentativas de cada um. Em verde e amarelo, as segundas tentativas com uso do E-ASPECTS.

Figura 8 – Desempenho dos médicos emergencistas



*EP1 – médico de emergência 1

*EP2 – médico de emergência 2

Nota: Em vermelho e laranja, as primeiras tentativas de cada um. Em verde e amarelo, melhora proeminente após uso do E-ASPECTS.

Para melhor comparar as performances entre médicos emergencistas e médicos neurorradiologistas na avaliação da escala ASPECTS, antes e depois do uso do E-ASPECTS, consideramos o acerto de pelo menos 5 instâncias do ASPECTS para cálculo de acurácia. Observou-se que o neurorradiologista 1 (NR1) teve uma acurácia de 60% em comparação à imagem de controle de 24 horas (*ground truth*) na sua primeira tentativa de pontuar o ASPECTS na tomografia de crânio de admissão sem contraste. Após auxílio do e-ASPECTS, houve uma performance ligeiramente melhor, alcançando acurácia de 75%. O neurorradiologista 2 (NR2) teve acurácia de 65,52% em sua primeira tentativa, que permaneceu muito semelhante, 63,79%, após auxílio da inteligência artificial.

Analisando os desempenhos gerais dos quatro médicos na primeira avaliação sem inteligência artificial, observou-se que os dois neurorradiologistas tiveram valores de MCC positivos, ou seja, conseguiram prever corretamente a maior parte das instâncias de dados. Em outras palavras, considerando cada uma das regiões da escala ASPECTS, os neurorradiologistas acertaram na maior parte das vezes a pontuação quanto à presença ou ausência de sinais de isquemia precoce. Por outro lado, o primeiro emergencista (EP1) obteve MCC negativo (-0.01) e o segundo conseguiu um valor muito baixo (0.04). Vale destacar que o MCC +1 representa uma predição perfeita, o zero significa que o método não é melhor do que a classificação ao acaso e o -1 indica discordância entre a predição e os valores observados. Então, o EP1 teve um resultado próximo do acaso e o EP2 teve mais erros do que acertos na avaliação do ASPECTS.

Após uso da inteligência artificial, a performance dos médicos de emergência melhora consideravelmente. Ambos alcançam MCC positivos, sendo que o EP1 chegou a 0.38 e o EP2 a 0.43. Suas predições se tornaram tão confiáveis quanto à dos neurorradiologistas, ou seja, todas elas tiveram MCC maior do 0.3. Os valores de mCC estão sumarizados no quadro 2.

Quadro 2– Resultados antes e após uso do e-ASPECTS

	NR1 – Sem E-ASPECTS	NR1 – Após E-ASPECTS	NR2 – Sem E-ASPECTS	NR2 – Após E-ASPECTS	EP1 – Sem E-ASPECTS	EP1 – Após E-ASPECTS	EP2 – Sem E-ASPECTS	EP2 – Com E-ASPECTS
Sensibilidade	98.4% (91.2 ; 100)	68.9% (55.7 ; 80.1)	41% (28.6 ; 54.3)	34.4% (22.7 ; 47.7)	72.1% (59.2 ; 82.9)	68.9% (55.7 ; 80.1)	32.8% (21.3 ; 46)	60.7% (47.3 ; 72.9)
Especificidade	18.2% (9.1 ; 30.9)	83.6% (71.2 ; 92.2)	92.7% (82.4 ; 98)	96.4% (87.5 ; 99.6)	27.3% (16.1 ; 41)	69.1% (55.2 ; 80.9)	70.9% (57.1 ; 82.4)	81.8% (69.1 ; 90.9)
VPP*	57,14%	82,35%	86,21%	91,30%	52,38%	71,19%	55,56%	78,72%
VPN**	90,91%	70,77%	58,62%	56,99%	46,88%	66,67%	48,75%	65,22%
Acurácia	60,34%	75,86%	65,52%	63,79%	50,86%	68,97%	50,86%	70,69%
MCC***	0,28	0,53	0,39	0,39	-0,01	0,38	0,04	0,43

* Valor preditivo positivo

** Valor preditivo negativo

*** Coeficiente de correlação de Matthews

8.2 Resultados do Estudo 2

Ao final da amostra, foram analisados dados de 97 pacientes com AVC isquêmico, cuja angiotomografia de vasos cerebrais na entrada foi submetida ao e-CTA. Nessa amostra de pacientes internados no período pós-pandemia, a prevalência de fatores de risco cardiovasculares foi proeminente, em especial a hipertensão arterial, presente em 80% dos casos. A média de idade dos pacientes foi de 68 anos. Os dados demográficos estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 – Variáveis demográficas

Variável	N = 97 (m ± dp ou %)
Idade	68,8±13,4
Sexo feminino	46 (47,4%)
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	78 (80,4%)
Diabetes mellitus (DM)	41 (42,3%)
Dislipidemia	19 (19,6%)
Tabagismo	24 (24,7%)
Etilismo	13 (13,4%)
Fibrilação atrial	14 (14,4%)
Doença arterial coronariana	12 (12,4%)
Insuficiência cardíaca	14 (14,4%)
Doença arterial obstrutiva periférica	3 (3,1%)
AVC ou AIT prévio	15 (15,5%)

Nota: m: média, dp: desvio padrão

Na admissão, os pacientes chegaram, em sua maioria, hipertensos, com mediana e interquartil de PA em 150 x 90 mmHg (PAS 75 – 260 mmHg; PAD 43 - 180). A glicemia capilar estava em média 142 ± 57,4 mg/dL. A pontuação na escala NIHSS teve uma mediana de oito (0-27), mostrando que a amostra é constituída majoritariamente por AVCs moderados. Um paciente já estava sem déficit mensurável pela escala na admissão (NIHSS = 0); porém, como apresentou restrição à difusão na ressonância magnética, foi classificado como AVC e não como AIT. Esses e outros dados clínicos estão descritos na tabela 3.

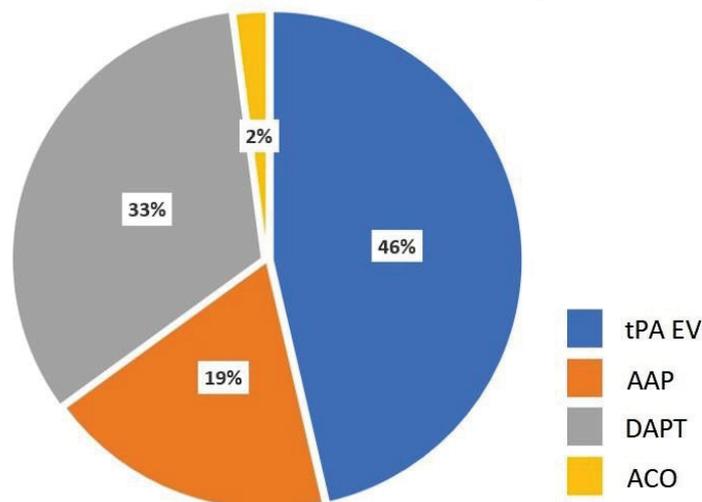
Tabela 3 – Dados clínicos na admissão

Variável	Média ± DP	Valor de referência
PAS admissão (mmHg)	158,5 ± 35,2	120 – 130 mmHg
PAD admissão (mmHg)	90,5 ± 18,3	80 - 90 mmHg
Glicemia entrada (mg/dL)	142,6 ± 57,4	≤140 mg/dL sem jejum
Creatinina(mg/dL)	1,0 ± 0,39	0,6 a 1,3 mg/dL
HBA1C %	6,2 ± 1,6	≤ 5,6%
Relação Neutrófilo-Linfócito	5,5 ± 4,5	≤ 5,0
Monócitos (mg/dL)	624,1 ± 261,5	100 a 1000 mg/dL
NIHSS inicial	8 (0-27)	

Em relação ao atendimento na fase aguda, 74,2% chegaram dentro da janela terapêutica para trombólise endovenosa de 4:30h. O tratamento empregado foi trombólise endovenosa em 45 pacientes (46,3%). Receberam aspirina 18 pacientes (18,5%); destes, 16 estavam fora de janela e dois apresentavam contraindicação para rtPA. Ademais, 32 (32,9%) pacientes clinicamente definidos como AIT ou AVC minor foram submetidos a dupla antiagregação plaquetária (DAPT). Dois pacientes (2%) com diagnóstico de cardioembolia, com NIHSS ≤ 2, foram anticoagulados já no primeiro dia (gráfico 1). Após 24 horas, a mediana de NIHSS foi de cinco (0-23).

Quanto a complicações, sete (7,2%) pacientes evoluíram com algum grau de transformação hemorrágica. Apenas um caso evoluiu com transformação hemorrágica sintomática, classificada com HP2. Apenas um paciente evoluiu com infarto maligno e teve indicação de craniectomia descompressiva profilática.

Gráfico 1 – Tratamento de fase aguda



Nota: tPA EV = trombólise endovenosa. AAP = antiagregante plaquetário. DAPT = Dupla antiagregação plaquetária. ACO = anticoagulante oral.

Do total da amostra, 27 pacientes (27,8%) poderiam ter sido submetidos à trombectomia mecânica, de acordo com os critérios de inclusão do ensaio clínico

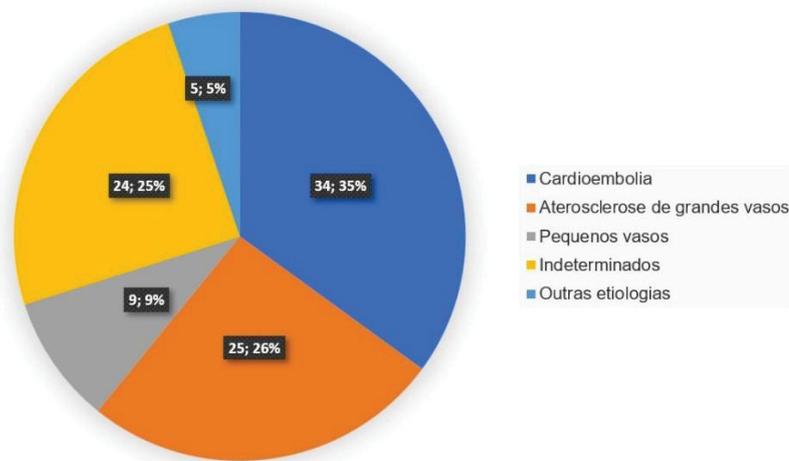
RESILIENT (MARTINS et al, 2020), do qual nosso hospital fez parte: ictus em até 8 horas, NIHSS ≥ 8 , ASPECTS ≥ 6 e presença de oclusão de ACI distal ou ACM segmento M1. No entanto, desde o término da pesquisa, a trombectomia mecânica mantém-se realizada somente de acordo com protocolos de ensaios clínicos em andamento. Sendo assim, nenhum paciente incluído nessa amostra foi submetido à trombectomia. Nesse subgrupo, a mediana de NIHSS na admissão foi de 15 (0-27) e, em 24 horas, diminuiu para 12 (0-23). Desses 27 casos com oclusão de grande vaso (OGV), 23 (85%) receberam alta com ERM ≥ 3 .

Após a investigação etiológica, encontrou-se mecanismo cardioembólico na maioria dos pacientes (35%), seguido por aterosclerose de grandes vasos (25,7%). A despeito dos exames complementares, 24 (24,7%) pacientes ficaram com etiologia indeterminada. Dos 24 indeterminados, 16 foram classificados como AVC embólico de etiologia indeterminada (ESUS), quatro evoluíram para óbito antes de completar a investigação e quatro apresentaram mais de um mecanismo (gráfico 2).

Nos cardioembólicos, percebemos uma grande proporção de casos atribuídos à fibrilação atrial, correspondendo a 64% desse grupo e 22% da amostra total. Desses, 12 pacientes sabiam ser portador de arritmia e somente três estavam em uso de algum anticoagulante.

Nessa amostra, 9 (9,3%) dos AVCs foram de pequenos vasos. Ainda, 5 (5,2%) pacientes foram classificados na categoria “outras etiologias”.

Gráfico 2 – Mecanismo do AVC segundo TOAST



Fonte: Addams et al (1993).

Sobre os dados obtidos na neuroimagem de admissão, 37 (38,1) apresentaram OGV. Desses, 25 (67,6%) foram oclusão de ACI/ACM proximal e 12 (32,4%) foram de

ACM distal. A maioria dos pacientes obtiveram boa pontuação no e-ASPECTS, sendo que 66 (68%) pontuaram 10 (ausência de sinais de isquemia precoce). A descrição das pontuações no e-ASPECTS está na tabela 4.

Tabela 4 – Sinais de isquemia precoce na amostra geral

Valor E-ASPECTS	n (%)
6	3 (3,1%)
7	3 (3,1%)
8	7 (7,2%)
9	18 (18,6%)
10	66 (68,0%)

Na alta, 36,1% dos pacientes estavam funcionalmente independentes (ERm 0-1), 23% com incapacidade grave (ERm 4-5) e 11,3% dos pacientes evoluíram a óbito no internamento, conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5 – Escala de rankin modificada na alta

ERm*	n	%
0	19	19,6
1	16	16,5
2	16	16,5
3	12	12,4
4	16	16,5
5	7	7,2
6	11	11,3

*ERm – escala de Rankin modificada

Quanto ao estudo de colaterais pelo e-CTA, 57 (58,8%) tiveram pontuação de 3 e foram considerados portadores de colateral ótima. Os demais 40 pacientes (41,2%) tiveram pontuação <3 e foram considerados portadores de colateral subótima.

A próxima etapa da análise foi comparar casos com e sem colateral ótima em relação a variáveis demográficas e clínicas na admissão e no internamento. Os pacientes foram divididos em dois grupos e comparados quanto aos dados demográficos, fatores de risco cardiovasculares, exames laboratoriais, condutas do internamento como trombólise, classificação do AVC e características da neuroimagem.

Observou-se que as principais variáveis que correlacionaram com a colateralidade foram idade, relação neutrófilo-linfócito, o NIHSS de admissão, pontuação no e-ASPECTS, presença de oclusão de grande vaso proximal (OGV) e o mecanismo do AVC segundo a classificação de TOAST. Quanto maior a idade, maior a probabilidade de o paciente não ter boas colaterais (p=0,042). Além disso, quanto

maior a relação neutrófilo-linfócito também foram maiores as chances de piores colaterais ($p=0.005$). O mesmo se observou para o NIHSS de admissão: quando mais grave o AVC, pior a colateralidade ($p<0.001$). Esses dados estão incluídos na tabela 6. Observamos que não houve diferenças entre gênero e fatores de risco cardiovasculares. Pacientes com colaterais ótimas ou colaterais ruins foram trombolisados na mesma proporção.

Tabela 6 – Comparação de casos com e sem colateral ótima

Variável	Colateral ótima	Colateral subótima	Valor de p
Idade (anos)	66,5 ± 14,0	72,1 ± 11,8	0,042*
Sexo feminino	22 (55,0%)	24 (42,1%)	0,224
Pressão arterial sistólica (mmHg)	156,5 ± 34,3	161,2 ± 36,7	0,520*
Pressão arterial diastólica (mmHg)	89,9 ± 15,7	91,4 ± 21,6	0,667*
Hipertensão arterial sistêmica	43 (75,4%)	35 (87,5%)	0,195**
Glicemia admissão (mg/dL)	138,7 ± 54,1	148,2 ± 62,1	0,753*
Diabetes mellitus	24 (42,1%)	17 (42,5%)	1***
Dislipidemia	11 (19,3%)	8 (20,0%)	1***
Tabagismo	14 (24,6%)	10 (25%)	1***
Etilismo	7 (12,3%)	6 (15%)	0,767***
Fibrilação atrial	6 (10,5%)	8 (20%)	0,244***
Doença arterial coronariana	9 (15,8%)	3 (7,5%)	0,349***
Insuficiência cardíaca	8 (14%)	6 (15%)	1***
Doença vascular periférica	2 (3,5%)	1 (2,5%)	1***
Creatinina (mg/dL)	0,98 ± 0,36	1,04 ± 0,42	0,420*
Hemoglobina glicada (%)	6,3 ± 1,8	6,0 ± 1,2	0,547*
Relação Neutrófilo-Linfócito	4,3 ± 2,7	7,2 ± 5,8	0,005*
Monócitos (mg/dL)	612 ± 235	641 ± 298	0,820*
NIHSS inicial	6,5 ± 5,4	12,9 ± 6,6	<0,001**
Dias de internamento	16,9 ± 13,2	23,9 ± 15,4	0,015**
AVC ou AIT prévio	11 (19,3%)	4 (10%)	0,263***
Trombólise	27 (47,4%)	18 (45%)	0,839***

Nota: Resultados descritos por média ± desvio padrão ou frequência (percentual)

* Teste t de Student

** Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

*** Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado, $p<0,05$

Nesse estudo comparativo, observamos ainda três importantes associações. Pacientes com pontuação melhor no ASPECTS cursaram, em geral, com melhores colaterais ($p<0,001$) (gráfico 3). Houve diferença na colateralidade conforme a classificação final do mecanismo de TOAST ($p=0,019$) (gráfico 4). Além disso, esses pacientes também receberam alta com melhores desfechos funcionais ($p=0,003$) (gráfico 5).

Gráfico 3 – Correlação entre pontuação no aspects e colateralidade

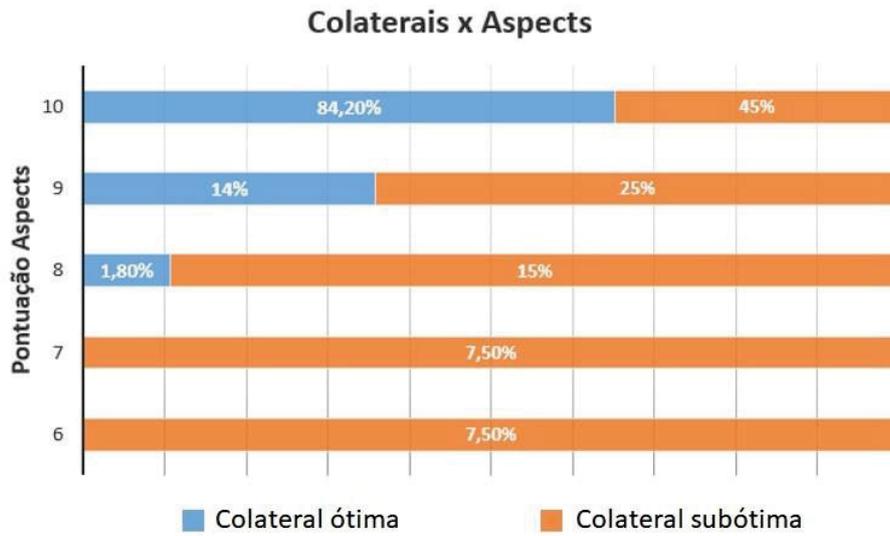
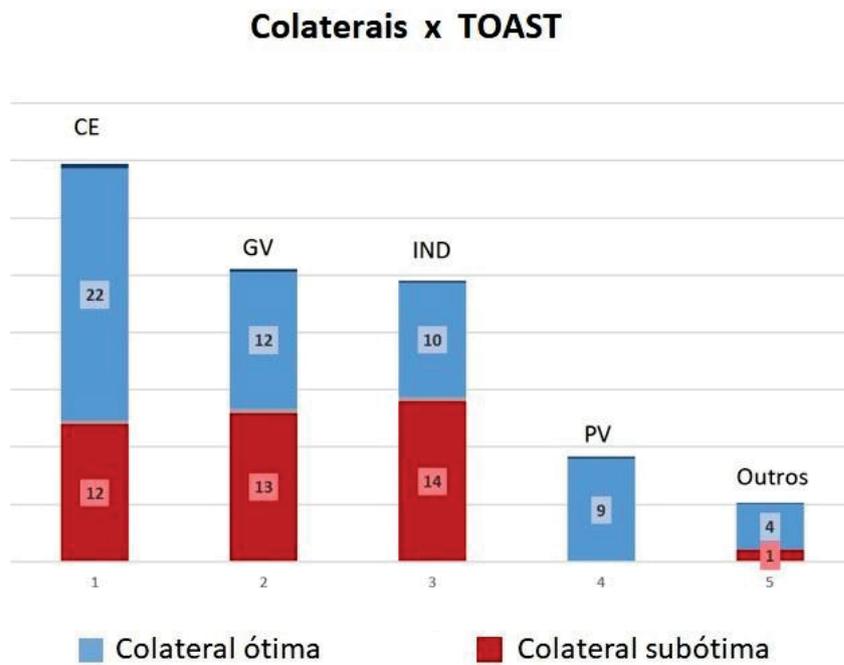
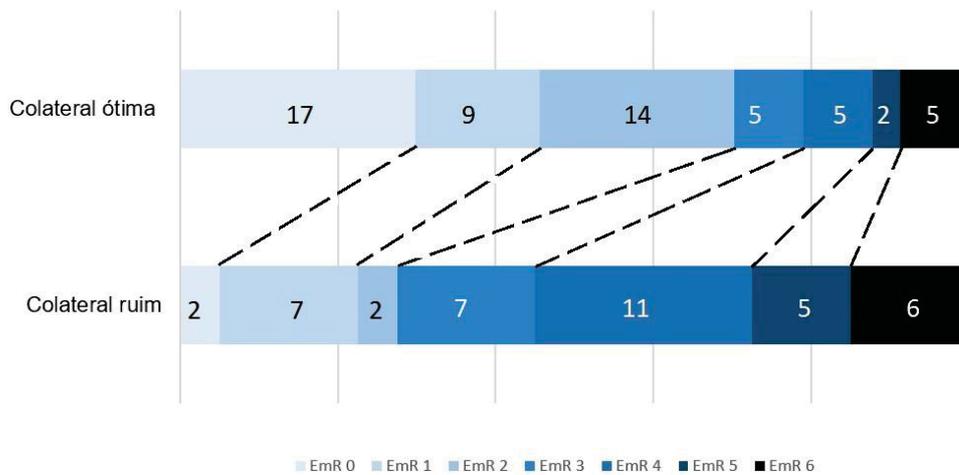


Gráfico 4 – Correlação entre colaterais e mecanismo do AVC



Nota: CE = Cardioembólico; GV = Grandes Vasos; IND = Indeterminado; PV = Pequenos Vasos.

Gráfico 5 – Correlação entre colaterais e funcionalidade na alta
Escala modificada de Rankin na alta



Após a comparação, fizemos o estudo de mortalidade. Os principais fatores associados à mortalidade, nessa amostra, foram idade e pontuação diferente de 10 no e-ASPECTS, conforme a tabela 7. Para a comparação dos casos com e sem colateral ótima, foi ajustado um modelo de Regressão de Cox. Houve uma tendência a efeito protetor da presença de colaterais ótima quanto ao risco de óbito (curvas de sobrevivência), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,210). A *hazard ratio* estimada foi de 0,45 (IC95%: 0,16 a 1,26), indicando que o risco estimado de óbito para um paciente com colateral ótima é 0,45 vezes o risco de óbito para um paciente sem colateral ótima (gráfico 6).

Tabela 7 – Fatores clínicos e óbito (geral) – análise univariada

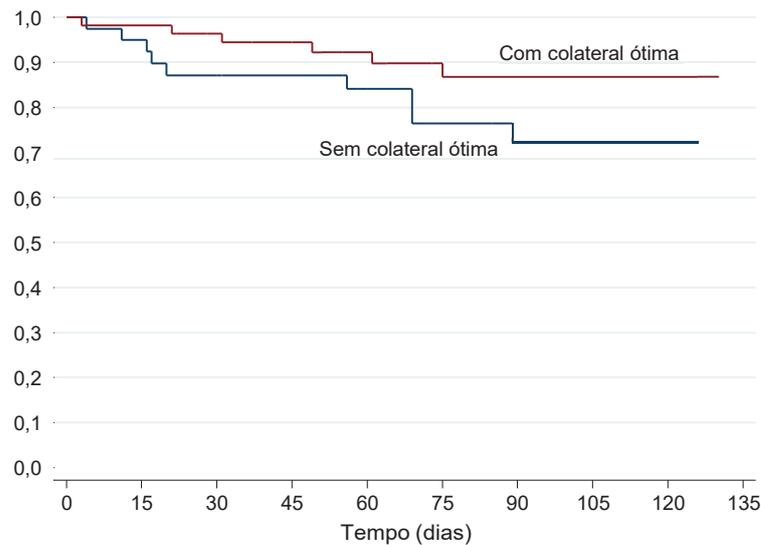
Variável	Desfecho óbito		Valor de P	HR (IC95%)
	Não	Sim		
Idade (anos)	66,6 ± 13,1	80,9 ± 6,9	<0,001	1,16 (1,08 - 1,25)
Glicemia (mg/dL)	122 (48)	140 (89)	0,903	1,001 (0,992 - 1,009)
RNL*	3,8 (3,4)	5,3 (4,7)	0,642	1,02 (0,93 - 1,12)
Monócitos	586 (319)	566 (327)	0,781	1 (0,998 - 1,002)
HAS	10,5%	16,7%	0,539	1,59 (0,36 - 7,07)
Dislipidemia	15,4%	15,8%	0,935	0,95 (0,27 - 3,36)
Tabagismo	17,8%	8,3%	0,242	0,41 (0,09 - 1,82)
Trombólise	11,5%	20%	0,267	1,80 (0,64 - 5,05)
ASPECTS > 9	17,8%	8,3%	0,004	4,93 (1,68 - 14,4)
Oclusão OGV**	11,7%	21,6%	0,213	1,91 (0,69 - 5,26)
Colateral ótima	22,5%	10,5%	0,126	0,45 (0,16 - 1,26)

* RNL = Relação neutrófilo linfócito

** OGV = Oclusão de grande vaso

Nota: Resultados descritos por média ± desvio padrão, mediana (amplitude interquartílica) ou frequência (percentual). Modelo de regressão de Cox univariado e teste de Wald, p<0,05.

Gráfico 6 – Sobrevida dos pacientes com e sem colateral ótima



Nota: $p=0,210$, $HR=0,52$ (IC95%: 0,18 – 1,45).

Prosseguimos, então, para a análise do desfecho combinado de óbito e incapacidade grave ($ERm > 4$) na alta, em 30 e em 90 dias.

Na alta, evidenciamos fatores que levaram a maior morbidade: idade avançada ($p=0,007$), níveis glicêmicos mais altos ($p=0,028$), maior RNL ($p=0,04$), presença de oclusão de grande vaso proximal ($p=0,029$), ASPECTS diferente de 10 ($p<0,001$). A presença de colateral ótima esteve associada a melhores desfechos ($p=0,003$), ou seja, demonstrou efeito protetor diminuindo significativamente as chances de incapacidade funcional grave (tabela 8).

Tabela 8 – Desfecho incapacidade grave ou óbito na alta

Variável	Desfecho óbito ou incapacidade grave na alta		Valor de p	OR (IC95%)
	Não	Sim		
Idade (anos)	66,1 ± 12,6	73,9 ± 13,5	0,007	1,05 (1,01 - 1,09)
Glicemia (mg/dL)	121 (45)	138 (121)	0,028	1,008 (1,001 - 1,016)
RNL*	3,5 (3)	5,8 (6)	0,040	1,11 (1,01 - 1,24)
Monócitos	586 (274)	568 (395)	0,903	1 (0,998 - 1,002)
HAS	26,3%	37,2%	0,377	1,66 (0,54 - 5,08)
Dislipidemia	(34,6%)	36,8%	0,855	1,10 (0,39 - 3,12)
Tabagismo	37,0%	29,2%	0,487	0,7 (0,26 - 1,91)
Trombólise	34,6%	35,6%	0,923	1,04 (0,45 - 2,4)
ASPECTS > 9	22,7%	61,3%	<0,001	5,38 (2,14 - 13,6)
Oclusão OGV	26,7%	48,6%	0,029	2,61 (1,1 - 6,17)
Colateral ótima	52,5%	22,8%	0,003	0,27 (0,11 - 0,64)

*Relação neutrófilo-linfócito

Nota: Resultados descritos por média ± desvio padrão, mediana (amplitude interquartilica) ou frequência (percentual). Modelo de regressão logística univariado e teste de Wald, $p<0,05$.

Seguimos para a análise multivariada dos resultados na alta (tabela 9). Para avaliar a associação do fator colateral ótima com a probabilidade de óbito no internamento ou alta com incapacidade grave, na presença de outras variáveis, foi ajustado um modelo de regressão logística incluindo a variável colateral e as covariáveis idade e relação neutrófilos/linfócitos. Pontuação no e-ASPECTS e OGV não foram incluídas, pois estão associadas à variável colateralidade.

Tabela 9 – Análise multivariada - incapacidade grave ou óbito na alta

Variável	Desfecho óbito ou incapacidade grave na alta		Valor de p	Odds ratio (OR)
	Não	Sim		
Idade (anos)	66,1 ± 12,6	73,9 ± 13,5	0,044	1,042 (1,001 - 1,085)
Glicemia (mg/dL)	3,5 (3)	5,8 (6)	0,071	1,07 (0,96 - 1,19)
RNL*	22,8%	52,5%	0,043	0,37 (0,14 - 0,97)
Colateral ótima	66,1 ± 12,6	73,9 ± 13,5	0,044	1,042 (1,001 - 1,085)

* Relação neutrófilo-linfócito

Nota: Resultados descritos por média ± desvio padrão, mediana (amplitude interquartílica) ou frequência (percentual). Modelo de regressão logística multivariado e teste de Wald, $p < 0,05$.

Os resultados indicam que, independentemente de idade e RNL, colateral ótima diminuiu as chances de desfecho de óbito no internamento ou alta com incapacidade grave ($p=0,043$).

Continuamos com a avaliação dos fatores associados aos desfechos, mas agora em 30 dias (tabela 10). Para essa análise, foram incluídos 89 pacientes; ou seja, houve perda de seguimento de oito pacientes (8,2%).

A mesmas variáveis que já tinham influência na alta mantiveram-se estatisticamente significativas na avaliação do retorno: idade avançada ($p=0,006$), hiperglicemia ($p=0,040$), RNL ($p=0,044$), pontuação e-ASPECTS maior que nove ($p < 0,001$) e oclusão de grande vaso ($p=0,020$). Colateral ótima continua apresentando correlação, com efeito protetor. A constatação de colaterais ótimas no e-CTA, classificadas com uma pontuação de três, revelou uma associação significativa com desfechos funcionais superiores. Metade dos pacientes que apresentaram colaterais ótimas recebeu alta com uma pontuação de ERm 0-3 em 30 dias, em comparação com 24,5% daqueles cujas colaterais estavam classificadas entre zero e dois, que tiveram uma evolução com ERm > 3. Essa diferença é estatisticamente significativa, com um valor de p igual a 0,015 e uma *odds ratio* de 0,33. Para confirmar esse efeito protetor em 30 dias, foi realizada uma nova análise multivariada (tabela 11).

Tabela 10 – Desfecho incapacidade grave ou óbito em 30 dias

Variável	Desfecho óbito ou incapacidade grave em 30 dias		Valor de P	Odds ratio (IC95%)
	Não	Sim		
Idade (anos)	65,9 ± 11,5	74,6 ± 12,3	0,006	1,06 (1,02 - 1,10)
Glicemia (mg/dL)	116 (39)	136 (96)	0,040	1,008 (0,999 - 1,016)
RNL*	3,3 (3,1)	5,8 (5,1)	0,044	1,12 (1,003 - 1,26)
Monócitos	582 (231)	570 (477)	0,559	1 (0,998 - 1,002)
HAS	23,5%	37,5%	0,283	1,53 (0,49 - 4,80)
Dislipidemia	36,1%	29,4%	0,603	1,10 (0,38 - 3,19)
Tabagismo	34,8%	34,8%	0,995	1,00 (0,37 - 2,70)
Trombólise	36,2%	33,3%	0,779	0,88 (0,37 - 2,12)
ASPECTS > 9	23%	60,7%	<0,001	5,19 (1,98 - 13,6)
Oclusão OGV	25,5%	50%	0,020	2,93 (1,18 - 7,24)
Colateral ótima	50%	24,5%	0,015	0,33 (0,13 - 0,80)

*Relação neutrófilo-linfócito

Nota: Resultados descritos por média ± desvio padrão, mediana (amplitude interquartilica) ou frequência (percentual). Modelo de regressão logística univariado e teste de Wald, $p < 0,05$.

Tabela 11 – Análise multivariada - incapacidade grave ou óbito em 30 dias

Variável	Desfecho óbito ou incapacidade grave em 30 dias		Valor de p	Odds ratio (OR)
	Não	Sim		
Idade (anos)	65,9 ± 11,5	74,6 ± 12,3	0,011	1,06 (1,01 - 1,11)
Glicemia (mg/dL)	116 (39)	136 (96)	0,167	1,006 (0,998 - 1,014)
RNL*	3,7 (3,1)	5,8 (6)	0,258	1,07 (0,95 - 1,21)
Colateral ótima	24,5%	50%	0,044	0,37 (0,14 - 0,98)

* Relação neutrófilo-linfócito

Nota: Resultados descritos por média ± desvio padrão, mediana (amplitude interquartilica) ou frequência (percentual). Modelo de regressão logística multivariado e teste de Wald, $p < 0,05$.

Em 30 dias, ter colaterais ótima diminuiu as chances de desfecho de óbito ou incapacidade grave no seguimento, a despeito de idade, glicemia capilar de entrada e relação neutrófilo-linfócito, mantendo significância estatística ($p=0,044$).

Esses resultados sofrem modificações na reavaliação de 90 dias, com avariável glicemia perdendo sua significância estatística (tabela 12). Nessa nova amostragem, temos um número de 84 pacientes reavaliados, sendo que 81 compareceram ao retorno ambulatorial presencial. No caso de 3 pacientes, a pontuação na ERm foi obtida por telefone. Tivemos, portanto, uma perda de seguimento de 13 (13,4%) pacientes da amostra inicial.

Tabela 12 – Desfecho incapacidade grave ou óbito em 90 dias

Variável	Desfecho óbito ou incapacidade grave em 90 dias		Valor de p	Odds ratio (IC95%)
	Não	Sim		
Idade (anos)	64,9 ± 11,6	76,4 ± 11,2	<0,001	1,03 (0,99 - 1,06)
Glicemia (mg/dL)	116 (39)	136 (96)	0,149	1,006 (0,998 - 1,014)
RNL*	3,3 (3)	5,8 (8,3)	0,002	1,26 (1,09 - 1,45)
Monócitos	582 (231)	570 (477)	0,331	1,001 (0,999 - 1,003)
HAS	18,8%	35,3%	0,212	2,36 (0,61 - 9,12)
Dislipidemia	32,4%	31,3%	0,932	0,95 (0,29 - 3,07)
Tabagismo	32,3%	31,8%	0,970	0,98 (0,35 - 2,78)
Trombólise	30,4%	34,2%	0,712	1,19 (0,47 - 2,98)
ASPECTS > 9	55,6%	21,1%	0,002	0,21 (0,08 - 0,57)
Oclusão OGV	23,1%	46,9%	0,026	2,94 (1,14 - 7,59)
Colateral ótima	45,7%	22,4%	0,027	0,34 (0,13 - 0,88)

*Relação neutrófilo-linfócito

Nota: Resultados descritos por média ± desvio padrão, mediana (amplitude interquartílica) ou frequência (percentual). Modelo de regressão logística univariado e teste de Wald, p<0,05.

Considerando-se que e-ASPECTS e colateral ótima são duas variáveis bem associadas, foi ajustado um modelo de regressão de Cox incluindo a variável colaterais e as covariáveis idade e RNL (tabela 13). A variável “colateral ótima” perdeu significância (p=0,073), mas continuou apresentando tendência ao efeito protetor.

Tabela 13 – Análise multivariada - incapacidade grave ou óbito em 90 dias

Variável	Desfecho óbito ou incapacidade grave em 90 dias		Valor de p	Odds ratio (OR)
	Não	Sim		
Idade (anos)	64,9 ± 11,6	76,4 ± 11,2	<0,001	1,09 (1,04 - 1,15)
RNL*	3,3 (3)	5,8 (8,3)	0,002	1,26 (1,09 - 1,45)
Colateral ótima	22,4%)	45,7%)	0,073	0,38 (0,14 - 1,09)

NOTA: Resultados descritos por média ± desvio padrão ou frequência (percentual). Modelo de regressão logística multivariado e teste de Wald, p<0,05.

9 DISCUSSÃO

9.1 Discussão do Estudo 1

O estudo 1 demonstrou que o uso do e-ASPECTS melhorou a capacidade do médico de emergência avaliar TC sem contraste de pacientes com AVCI agudo. Com auxílio de IA, esses profissionais alcançaram uma acurácia equivalente à de neurorradiologistas.

Nosso estudo demonstrou, de forma importante, que o treinamento médico do ASPECTS para não-neurologistas é preocupante. A escala acaba sendo, portanto, uma ferramenta ruim na tomada de decisão isoladamente.

Mesmo sendo treinados previamente para o método ASPECTS, ambos emergencistas obtiveram acurácia de 50% na primeira avaliação da TC de crânio. Claramente, nesse contexto, a observação isolada do ASPECTS não foi uma boa ferramenta para guiar a tomada de decisão para esses profissionais.

Na maioria dos hospitais, a TC sem contraste é o método de escolha para avaliação do AVC agudo, por ser de rápida aquisição, mais disponível e ter capacidade de excluir hemorragia intracraniana ou lesão subjacente. Apesar disso, muitos clínicos são se sentem confiantes em avaliar sozinhos TC de crânio. Embora o ASPECTS seja amplamente utilizado por neurologistas e radiologistas, é uma escala que tem uma concordância interobservador apenas moderada (GUBERINA et al, 2018; VAN HORN et al, 2021). Estudo prévio demonstrou que a correlação entre um radiologista experiente e um residente de radiologia na leitura do ASPECTS evidenciou a maior dificuldade do residente (KOBKITSUKSAKUL et al, 2018).

Apesar da maior parte da literatura sobre o ASPECTS ser focada em radiologistas, neurologistas e os residentes dessas áreas, isso fica distante da realidade do Brasil. Na maior parte dos serviços de urgência e emergência, o primeiro profissional a se deparar com um paciente com AVC não é o neurologista; é um clínico, um médico de emergência, um especialista de outra área dando plantão. Raramente, há disposição de radiologistas com experiência em neurorradiologia de sobreaviso para avaliação das imagens. Isso traz implicações importantes na Linha de Cuidados de AVC, já que o tratamento é tempo-dependente e a decisão precisa ser rápida. Vale lembrar que nosso estudo foi realizado em um hospital universitário terciário, o que pode causar diferenças no contexto do atendimento.

Ser plantonista em serviço de emergência de porta aberta é um imenso desafio. Profissionais, que muitas vezes trabalham muitas horas por semana, precisam lidar com circunstâncias imprevisíveis, múltiplos pacientes graves que podem chegar ao mesmo tempo, necessidade de tomar decisões rapidamente. Todos esses fatores sabidamente aumentam o estresse profissional e as chances de *burn-out* (BERGER et al, 2013; ZETOLA et al, 2019). Pensando em melhorar o atendimento ao AVC, promover facilidade na tomada de decisão e melhor qualidade de vida ao médico da emergência, a IA pode se inserir como uma ferramenta útil e necessária.

Os benefícios do e-ASPECTS já foram documentados previamente. Enquanto o ASPECTS manual apresenta moderada concordância entre examinadores, o e-ASPECTS aumentou essa concordância em grupos de neurorradiologistas e neurologistas. O grupo de Neuhaus estudou 16 médicos, incluindo neurologistas vasculares, neurologistas gerais, neurorradiologistas e residentes de radiologistas. Nessa amostra, o *software* promoveu melhor leitura dos sinais precoces de isquemia em todos os níveis de experiência analisados (NEHAUS et al, 2019). Estudo prévio deste serviço incluiu neurorradiologistas, neurologistas e residentes em neurologia. Conforme esperado, os residentes foram os que mais tiveram o maior ganho de desempenho com uso do e-ASPECTS. Esse achado sugere que o *software* foi de maior valia quanto menor a experiência do médico com o método (FERRETI et al, 2020). Ou seja, a IA pode ser até dispensável para o especialista, o neurologista com atuação principal em AVC ou ao neurorradiologista; no entanto, para o médico com pouca experiência na área, seja um residente de neurologia ou radiologia, seja um plantonista na emergência, ela pode ser um aparato extremamente valioso.

A maior disseminação do e-ASPECTS nos exames de emergência pode servir como dispositivo de triagem para aumentar a suspeição de AVC em *stroke chameleons* (DUPRE et al, 2014). Se a pontuação no e-ASPECTS for diferente de 10, isso funcionaria como um marcador de isquemia precoce e aumentaria a probabilidade do médico assistente de avançar em direção ao protocolo de AVC.

Como limitações, trata-se de um estudo retrospectivo e de centro único. Apenas 2 neurorradiologistas e 2 médicos de emergência foram incluídos para a análise. Acreditamos que um número maior de médicos pudesse providenciar maior confiabilidade dos resultados. Ainda assim, o ponto forte desse estudo foi comparar a performance de neurorradiologistas com médicos de emergência antes e após usar o e-ASPECTS.

Tomar uma decisão clínica é uma tarefa cognitivamente complexa, principalmente no departamento de emergência. Cada decisão envolve examinar as diversas possibilidades, pesar riscos e benefícios, ponderar contraindicações relativas e escolher um curso de ação. O uso de IA auxilia na tomada de decisão diminuindo a sobrecarga de informações e providenciando dados atualizados (PHILLIPS-WREN et al, 2006). O uso do e-ASPECTS na emergência tem o potencial de facilitar a tomada de decisão no atendimento do AVC isquêmico agudo. Essa ferramenta pode encorajar o emergencista a pensar mais no diagnóstico de AVC, acionar a neurologia e até mesmo iniciar a infusão do trombolítico quando indicado.

9.2 Discussão do Estudo 2

O estudo mostrou que a presença de colaterais ótimas no e-CTA, considerada pontuação igual à três, é associada a melhores desfechos funcionais, com metade dos pacientes com colateral ótima evoluindo com ERm 0-3 em 30 dias, enquanto 24,5% dos que possuíam colateral entre zero e dois evoluíram com ERm > 3 ($p=0,015$; OR 0,33). Isso significa que a presença de colaterais ótimas teve um efeito protetor, reduzindo em quase 70% as chances de incapacidade grave ou óbito a curto prazo. Essa mesma tendência aparece na análise de 90 dias, porém, após a análise multivariada, a colateralidade perdeu significância estatística.

Nessa amostra, observamos que os fatores de risco cardiovasculares tiveram pouca correlação com circulação colateral. As variáveis significativas foram idade, relação neutrófilo-linfócito, o NIHSS de admissão, pontuação no e-ASPECTS, presença de oclusão de grande vaso proximal e a classificação do AVC segundo TOAST.

Quanto maior a idade, observamos maior probabilidade de o paciente não ter ótimas colaterais ($p=0,042$). Esse resultado está em acordo com a literatura. Estudo prévio com angiotomografia apontou que, para cada 10 anos de incremento na idade, as chances de colaterais insuficientes praticamente dobram. Com o passar dos anos, vasos leptomeníngios diminuem em quantidade, calibre e aumentam sua tortuosidade (ARSAVA et al, 2014).

A correlação entre circulação colateral e comorbidades cardiovasculares é controversa. Em relação à pressão arterial, os dados são conflitantes. De um lado, um grupo de Barcelona selecionou 101 pacientes submetidos à trombectomia mecânica

e observou que pacientes com maior PA na admissão apresentaram piores colaterais no e-CTA (GUISADO-ALONSO et al, 2022). De outro lado, um estudo com 104 pacientes mostrou que aumento da pressão sistólica, atingindo a faixa entre 170 e 190 mmHg, estaria associado à melhor circulação colateral em pacientes submetidos à trombólise endovenosa (RUSANEN et al, 2015). Sabemos que o papel da pressão arterial varia no paciente submetido à trombólise endovenosa ou à trombectomia mecânica, e que seu efeito favorável depende da recanalização do vaso ocluído (BATH et al, 2022).

Parece que o aumento pressórico no paciente que não era previamente hipertenso se traduz num maior recrutamento de colaterais. Em nosso trabalho, 80% da amostra já era previamente hipertensa, refletindo o pobre controle de fatores de risco no Brasil pós-pandemia. Pacientes cronicamente hipertensos apresentam menor reserva das artérias cerebrais e menor capacidade vasodilatação autoregulatória, conforme demonstrado nos estudos de vasorreatividade cerebral. Esse pode ter sido o motivo pelo qual o efeito do aumento agudo da pressão arterial não provocou melhora da colateralidade nos pacientes do nosso estudo, visto que a maioria era cronicamente hipertensa.

Não encontramos, também, associação significativa entre colaterais ótimas e diabetes, ou entre colaterais ótimas e níveis glicêmicos. Uma análise pós-hoc do ensaio clínico DAWN (NOGUEIRA et al, 2017) teve como um de seus principais achados a associação significativa entre colaterais pobres e diabetes (LIEBESKIND et al, 2023). Os pesquisadores se atentaram especificamente para os pacientes com colaterais entre 0-1, os quais tiveram frequência maior de diabetes ($p=0.009$). No nosso estudo, apenas 7 (7,2%) pacientes tiveram colaterais 0-1, mostrando que as amostras são diferentes. Outro artigo com 239 pacientes submetidos à angioTC mostrou que não houve associação estatisticamente significativa entre pacientes com qualquer grau de colateralidade, a presença de diabetes ou os níveis de hemoglobina glicada (SCHEIDECKER et al, 2022). A correlação entre diabetes e colateralidade, embora sugerida em estudos com modelos animais (NISHIJIMA et al, 2016), também não foi demonstrada em outros ensaios clínicos (LAZZARO et al, 2011; CHRISTOFORIDIS et al, 2020), mostrando que o metabolismo humano pode ser diferente.

Observamos que a proporção de colaterais ótimas foi diferente conforme o subtipo de AVC na classificação de TOAST. Pior colateralidade foi observada em

pacientes de etiologia indeterminada, enquanto todos os pacientes com doença de pequenos vasos tiveram colaterais ótimas. No estudo de Rebello et al, pacientes com AVC secundário à FA foram comparados aos casos secundários à doença aterosclerótica estenótica ou oclusiva. Observou-se que o grupo de pacientes com FA apresentou piores colaterais ($p=0.01$) e aumento de mortalidade ($p=0.02$). Pacientes ateroscleróticos tinham probabilidade 4,7 vezes maior de ter colaterais moderadas ou ótimas em comparação aos cardioembólicos. Isso pode ser explicado por hipoperfusão crônica e recrutamento progressivo de colaterais com o avançar do tempo (REBELLO et al, 2017). No nosso trabalho, o número de casos foi insuficiente para estabelecer comparação entre cardioembolia e aterosclerose.

O papel de marcadores inflamatórios em doenças cardiovasculares tem sido crescentemente estudado. Há uma relação consistente entre vários desses marcadores inflamatórios e desfechos. Um deles, a relação neutrófilo-linfócito, apresenta associação com enrijecimento da parede arterial e maior escore de cálcio nas coronárias. Conforme esperado, esse valor, que é obtido facilmente através do exame barato e amplamente disponível que é o hemograma, mostra-se preditor de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com doença coronariana e insuficiência cardíaca (BAHT et al, 2013).

Nos últimos anos, estamos começando a entender e dar mais atenção à neuroinflamação no contexto da doença cerebrovascular. Duas vias importantes na fisiopatologia do AVC são a resposta inflamatória e o estresse oxidativo, que desempenham papel importante no dano cerebral secundário. Mecanismos inflamatórios, portanto, estão intimamente ligados não só à patogênese e progressão da isquemia, mas também à ocorrência de transformação hemorrágica. Quanto aos leucócitos periféricos, sabe-se que linfócitos e monócitos apresentam efeito neuroprotetor e contribuem para melhora neurológica. Enquanto isso, neutrófilos podem ser fonte de metaloproteinase-9 (MMP-9), uma das enzimas responsáveis por quebra da barreira hêmato-encefálica, aumento da permeabilidade vascular e maiores chances de edema e transformação hemorrágica (LI et al, 2021).

Na prática, um estudo com 1235 pacientes concluiu que a razão neutrófilo-linfócito foi preditora de deterioração neurológica precoce (GONG et al, 2021). Uma metanálise com 27124 pacientes mostrou que a maior RNL nos pacientes com AVC isquêmico esteve associada à maior mortalidade (OR 1.12) e maior incidência de transformação hemorrágica (OR 1,15); ou seja, quanto maior a RNL, pior o

prognóstico (LI et al, 2021).

A contribuição de mecanismos inflamatórios para a falência da circulação colateral tem sido sugerida por alguns artigos. Edema cerebral precoce pode ser mediado por vias inflamatórias, aumentando a resistência ao fluxo nas arteríolas. Um trabalho correlacionou o *status* da circulação colateral, avaliado por arteriografia, aos níveis séricos de metaloproteinases. Segundo os autores, estiveram relacionados a melhores colaterais níveis baixos de MMP-9 ($p=0.02$) e níveis altos de MMP-1 ($p<0.01$), esta última enzima sendo quimioatrativa para monócitos (MECHTOUFF et al, 2021).

Sendo assim, é possível que a RNL esteja associada a maiores níveis de MMP-9, maiores chances de edema cerebral e resistência ao fluxo sanguíneo nas arteríolas, prejudicando, dessa forma, o recrutamento de circulação colateral na fase aguda. Essa cascata explicaria a forte correlação observada entre RNL e qualidade da circulação colateral avaliada pelo e-CTA no presente estudo ($p=0,005$).

Pacientes com piores colaterais cursaram com lesões mais extensas, conforme demonstrado pela maior pontuação no e-ASPECTS e no NIHSS. Esses resultados estão dentro do esperado. Quanto pior o aporte sanguíneo pela circulação colateral, maiores as lesões. Com isso, passamos a questionar se a presença de colaterais ótimas tem, realmente, correlação com o desfecho, e se isso poderia ser feito através de algoritmo de IA.

Em 2015, um estudo retrospectivo avaliou ASPECTS e colaterais de uma coorte de 250 pacientes que receberam trombólise intra-arterial (SONG et al, 2015). Esse trabalho evidenciou que a pontuação no ASPECTS > 5 foi o principal determinante para desfecho favorável, porém, a associação entre as variáveis ASPECTS e colaterais teve performance melhor para previsão de desfechos. Na análise pós-hoc do ensaio clínico DAWN (LIEBESKIND et al, 2023), quanto melhor a pontuação de colaterais na escala de Tan, melhores os desfechos funcionais ($p=0,026$).

No presente estudo, houve uma tendência à menor mortalidade nos pacientes com colaterais ótimas, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. Ao usarmos o desfecho combinado óbito + incapacidade funcional grave, observamos correlação significativa entre colaterais e desfechos na alta, em 30 e 90 dias. Após análise multivariada, porém, a variável “colateral ótima” perde significância estatística em 90 dias, sendo as variáveis mais importantes a RNL, oclusão de grande vaso

proximal e NIHSS de admissão.

Algumas hipóteses para a perda da significância das colaterais em 90 dias podem ser levantadas: 1) perda de seguimento de 13% dos pacientes em 90 dias, diminuindo o tamanho da amostra; 2) maior impacto das colaterais na fase aguda, por mecanismos neuroinflamatórios, quebra de barreira hematoencefálica e maior chance de edema cerebral nos pacientes com colaterais subótimas; 3) associação de outros fatores determinantes para o desfecho, como acesso à reabilitação ambulatorial.

Observamos que colaterais subótimas estiveram associadas a piores desfechos, tanto na alta quanto em 30 dias. Trata-se de uma variável de rápida aquisição por meio do e-CTA, que já está presente no exame de admissão do paciente que realiza angioTC. Esse dado tem valor prognóstico, principalmente no curto prazo, podendo guiar decisões clínicas na Unidade de AVC, como indicação de via alternativa de alimentação, acionamento da equipe de cuidados paliativos e planejamento de transferência para leito específico de reabilitação.

Quanto mais informações de valor prognóstico tivermos no início do internamento, mais fácil será a conversa com familiares e o planejamento, inclusive, de decisões de fim de vida. Diversas escalas já foram propostas para avaliar prognóstico nos pacientes com AVC, como iSCORE (SAPOSNIK et al, 2011). ASTRAL (NTAIOS et al, 2012), DRAGON (STRBIAN et al, 2012) e outras. Todas essas escalas incluem variáveis clínicas, como NIHSS e funcionalidade prévia do paciente. Muitas vezes, esses dados não estão presentes de início no internamento quando o primeiro médico a vir o paciente não é neurologista. Outras escalas incluem alterações radiológicas como sinais de infarto precoce na TC, que podem ter variabilidade interexaminador. É possível que, no futuro, uma escala baseada em dados rapidamente obtidos por inteligência artificial, como e-ASPECTS e circulação colateral pelo e-CTA, possam apresentar uma correlação ótima com desfechos.

O trabalho apresenta limitações. É um estudo de centro único e de caráter retrospectivo. Houve perda de seguimento de pacientes, que foi mais significativa entre 30 e 90 dias. A limitação que deve ser destacada é o tamanho reduzido da amostra de pacientes. Esse fator pode impactar a precisão dos resultados obtidos na análise estatística, uma vez que uma amostra mais ampla teria o potencial de fornecer resultados estatísticos mais confiáveis e representativos.

Ainda sobre as limitações, o e-CTA avalia a circulação colateral apenas pela classificação de Tan (TAN et al, 2007). Um estudo empregando a classificação Maas

constatou que quando a AngioTC mostrava um padrão mais favorável de colaterais leptomeníngias, os pacientes apresentavam correlação com melhores resultados funcionais após 6 meses. (LIMA et al, 2010). A melhor circulação colateral leptomeníngia foi preditora de bons desfechos de forma consistente a longo prazo, diferente do que foi observado no presente estudo. Vale lembrar que o próprio e-CTA apresenta suas limitações. Se a aquisição da imagem não for realizada no tempo ideal, no pico da fase arterial, o exame pode superestimar a circulação colateral caso o contraste esteja mais venoso, ou, por outro lado, subestimar na fase arterial muito precoce. Essas variações na aquisição da imagem são consideradas limitações técnicas, e é importante reconhecer que elas podem ter diminuído a confiabilidade dos resultados obtidos neste estudo.

Como vantagens, trata-se do primeiro estudo brasileiro a utilizar IA para avaliar colaterais e desfechos em pacientes com AVC isquêmico de circulação anterior, numa amostra de vida real, independente da indicação de trombólise ou trombectomia. De acordo com nosso conhecimento, é o primeiro estudo a avaliar especificamente a relação entre circulação colateral e neuroinflamação, mensurada pela RNL. Além disso, observamos que um dado rapidamente obtido por IA teve impacto significativo em desfechos de alta e de 30 dias.

Quanto às perspectivas futuras, certamente precisamos entender melhor o papel da neuroinflamação na circulação colateral e em qual intervalo de tempo a colateralidade é mais determinante para os desfechos. Para isso, um estudo com neuroimagem, correlacionando colaterais, tamanho do infarto na ressonância magnética e desfechos poderia ser esclarecedor. É possível que a ressonância, se realizada no intervalo de 5 a 7 dias, possa esclarecer se a pior colateralidade está associada a maior quebra de barreira hematoencefálica e edema cerebral, justificando, assim, o impacto precoce dessa variável nos desfechos.

Além disso, o desenvolvimento de escalas integrando informações obtidas por IA, como e-ASPECTS e e-CTA, além do RNL disponível no hemograma, podem facilitar a tomada de decisão no paciente internado por AVC isquêmico de circulação anterior.

Por fim, lembrando que colaterais ótimas é uma variável associada a melhores desfechos funcionais, questionamos se a associação entre essa variável e pontuação > 9 no e-ASPECTS poderia substituir os métodos de imagem avançada, permitindo a inferência de *mismatch* clínico-radiológico somente com NIHSS, TC e AngioTC e

expandir, quem sabe, a janela terapêutica para rtPA EV.

No ensaio clínico MR CLEAN LATE, pacientes que apresentaram sintomas entre 6 e 24 horas após o início do evento foram selecionados para receber tratamento de trombectomia mecânica. Essa seleção foi baseada na análise das colaterais na angiografia por tomografia computadorizada (CTA). Importante ressaltar que os pacientes com ausência de colaterais, classificados como grau 0 na escala de Tan, foram excluídos do estudo. Surpreendentemente, mesmo sem a utilização de métodos de imagem avançados, como RM ou perfusão, durante o período estendido de tratamento, os pacientes do grupo intervenção demonstraram uma notável melhoria nos resultados funcionais após 90 dias (OLTHUIS et al., 2023). Uma hipótese semelhante está sendo avaliada no Brasil pelo ensaio clínico RESILIENTExt (NCT04256096), também no contexto específico de pacientes com OGV e possíveis candidatos à trombectomia mecânica (*“Randomization of Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke in the Extended Time Window - Full Text View - ClinicalTrials.gov”*, [s.d.]).

Isso levanta uma questão importante: será que o mesmo protocolo poderia ser aplicado a pacientes candidatos à terapia com trombólise endovenosa? Isso pode ser relevante tanto para pacientes que não apresentam OVG, tanto quanto para aqueles que estão em locais com recursos limitados, onde equipe de hemodinâmica e trombectomia mecânica não estão disponíveis.

A trombólise venosa é uma intervenção clínica crucial no tratamento do AVC. Melhorar o acesso e os protocolos de tratamento para pacientes que não se encaixam estritamente nos limites de tempo estabelecidos pode ser uma maneira de proporcionar a um número maior de pacientes com AVC uma chance justa de recuperação e minimizar as sequelas devastadoras dessa condição de saúde.

10 CONCLUSÕES

- a) Médicos de emergência que utilizaram o e-ASPECTS apresentaram melhor performance na avaliação de sinais de isquemia precoce, comparável à de neurorradiologistas.
- b) As variáveis que mais influenciaram na circulação colateral graduada pelo e-CTA foram idade, gravidade do AVC e relação neutrófilo-linfócito, além da presença de oclusão de grande vaso e mecanismo do AVC.

- c) A presença de colaterais ótimas, com pontuação igual à três pelo e-CTA, diminuiu significativamente as chances de desfecho desfavorável (óbito e incapacidade funcional grave) na alta e em 30 dias; esse efeito protetor, porém, perdeu significância estatística na análise após 90 dias.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, H. P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. **Stroke**, v. 24, n. 1, p. 35–41, 1993.
- ALAA, A. M. et al. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. **PLoS One**, v. 14, n. 5, e0213653, 2019.
- ALBERS, G. W. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 8, p. 708–718, 2018.
- AMARENCO, P. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). **Cerebrovascular Diseases**, v. 36, n. 1, p. 1–5, 2013.
- ANDRALOJC, L. E.; KIM, D. H.; EDWARDS, A. J. Diagnostic accuracy of a decision-support software for the detection of intracranial large-vessel occlusion in CT angiography. **Clinical Radiology**, v. 78, n. 4, p. e313-e318, 2023.
- ARSAVA, E. M. et al. The Detrimental Effect of Aging on Leptomeningeal Collaterals in Ischemic Stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 23, n. 3, p. 421-426. 2014
- AVEZUM, Á. et al. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. **Global Heart**, v. 10, n. 4, p. 323-31, 2015.
- BARBER, P.A. et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. **Lancet**, v. 355, p. 1670–74, 2000.
- BATH, P. M. et al. Blood Pressure Management for Ischemic Stroke in the First 24 Hours. **Stroke**, v. 53, n. 4, p. 1074-1084, 2022.
- BERGER, M. Burnout. **Nervenarzt**, v. 84, n. 7, p 789-90, 2013.
- BERKHEMER, O. A. et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, p. 11-20, 2015.
- BHAT, T. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 11, v. 1, p. 55-59, 2013.
- BONITA, R, BEAGLEHOLE, R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. **Stroke**, v. 19, n. 12, p. 1497-1500, 1988.
- BOUSLAMA, M. et al. Noncontrast Computed Tomography e-Stroke Infarct Volume Is Similar to RAPID Computed Tomography Perfusion in Estimating Postreperfusion Infarct Volumes. **Stroke**, v. 52, n. 2, p. 634–641, fev. 2021.

BUSHBERG, J. T. et al. **The essential physics of medical imaging**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012

BRITO, D. Brazil: Majority of hospitals unfit to handle stroke victims. **Agência Brasil**, 2017. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/en/geral/noticia/2017-08/brazil-majority-hospitals-unfit-handle-stroke-victims>>. Acesso em: 24 jun. 2023.

CABRAL, N. L. et al. Trends of Stroke Incidence from 1995 to 2013 in Joinville, Brazil. **Neuroepidemiology**, v. 46, n. 4, p. 273-281.

CAMARGO, Carlos Henrique Ferreira et al. Stroke: A Potential Risk Factor of Neurodegenerative Disorders. *In*: **Handbook of Research on Critical Examinations of Neurodegenerative Disorders**. IGI Global, 2019. p. 153-175.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 11, p. 1009–1018, 2015.

CASAUBON, L. K. et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Acute Inpatient Stroke Care Guidelines, Update 2015. **International Journal of Stroke**, v. 11, n. 2, p. 239–252, 2016.

CLINICAL TRIALS. Randomization of Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke in the Extended Time Window. **ClinicalTrials**, [s.d.]. Disponível em: <<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04256096>>. Acesso em: 15 jul. 2023.

COBAS, R. et al. **Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022.

CHATTERJEE, D. et al. Regional leptomeningeal collateral score by computed tomographic angiography correlates with 3-month clinical outcome in acute ischemic stroke. **Brain Circulation**, v. 6, n. 2, p. 107, 2020.

CHIUVE, S. E. et al. Primary Prevention of Stroke by Healthy Lifestyle. **Circulation**, v. 118, n. 9, p. 947–54, 2008.

CHRISTOFORIDIS, G. A. et al. Predictors for the extent of pial collateral recruitment in acute ischemic stroke. **The Neuroradiology Journal**, v. 33, n. 2, p. 98-104, 2020.

D'ANNA, L. et al. Identification of Stroke Etiology May Contribute to Improve the Outcome in Dedicated Units. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 24, n. 4, p. 802–810, 2015.

DEHKHARGHANI, S. et al. High-Performance Automated Anterior Circulation CT Angiographic Clot Detection in Acute Stroke: A Multireader Comparison. **Radiology**, v. 298, n. 3, p 665-670, 2021.

DIEGOLI, H. et al. Decrease in Hospital Admissions for Transient Ischemic Attack, Mild, and Moderate Stroke During the COVID-19 Era. **Stroke**, v. 51, n. 8, p. 2315-2321, 2020.

DONOVAN, J. **Understanding state-of-the-art material classification through deep visualization**. 30 jul. 2020.

DUONG, M. T.; RAUSCHECKER, A. M.; MOHAN, S. Diverse Applications of Artificial Intelligence in Neuroradiology. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 30, n. 4, p. 505–516, 1 nov. 2020.

DUPRE, C. M. et al. Stroke Chameleons. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v 23, n. 2, p. 374–378, 2014.

ESTEVA, A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. **Nature**, v. 542, n. 7639, p. 115–118, 25 jan. 2017.

FASSBENDER, K. et al. Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond: benefits and challenges. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 3, p. 227-237, 2017.

FONAROW, G. C. et al. Improving Door-to-Needle Times in Acute Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 42, n. 10, p. 2983-2989, 2011.

FERRETI, L.A. et al. The use of e-ASPECTS in acute stroke care: validation of method performance compared to the performance of specialists. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 78, p. 757–76, 2020.

GARCÍA-TORNEL, A. et al. Improving the Evaluation of Collateral Circulation by Multiphase Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Patients Treated with Endovascular Reperfusion Therapies. **Interventional Neurology**, v. 5, n. 3-4, p. 209–217, 2016.

GONG, P. et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. **Journal of Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, 2021.

GOYAL, M. et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 11, p. 1019–1030, 2015.

GRUNWALD, I. Q. et al. Collateral Automation for Triage in Stroke: Evaluating Automated Scoring of Collaterals in Acute Stroke on Computed Tomography Scans. **Cerebrovascular Diseases**, v. 47, p. 271-222, 2019.

GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. **Deep Learning**. Cambridge, Massachusetts: The Mit Press, 2016.

- GUISADO-ALONSO, D. et al. Automated scoring of collaterals, blood pressure, and clinical outcome after endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke and large-vessel occlusion. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 944779, 2022.
- GUBERINA, N. et al. Detection of early infarction signs with machine learning-based diagnosis by means of the Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) in the clinical routine. **Neuroradiology**, v. 60, p. 889-901, 2018.
- HACKE, W. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 13, p. 1317–1329, 2008.
- JAUCH, E.C. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 870–947, 2013.
- JOVIN, T. G. et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 24, p. 2296–2306, 2015.
- KERNAN, W.N. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. **Stroke**, v. 45, n. 7, p. 2160–2236, 2014.
- KOBKITSUKSAKUL, C. et al. Interobserver agreement between senior radiology resident, neuroradiology fellow, and experienced neuroradiologist in the rating of Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS). **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 24, n. 2, p. 104-107, 2018.
- KOTHARI, R. et al. Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH Stroke Scale. **Acad Emerg Med**, v. 4, n. 10, p. 986–990, 1997.
- LANG, S. et al. Evaluation of an Artificial Intelligence-Based 3D-Angiography for Visualization of Cerebral Vasculature. **Clinical Neuroradiology**, 9 out. 2019.
- LARSSON, S. C.; WALLIN, A.; WOLK, A. Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet and Incidence of Stroke. **Stroke**, v. 47, n. 4, p. 986-990, 2016.
- LAZZARO, M. A. et al. The impact of diabetes on the extent of pial collaterals in acute ischemic stroke patients. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, v. 3, n. 3, p. 242-245, 2011.
- LI, W. et al. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 686983. 2021
- LIEBESKIND, D. S. et al. Collateral Circulation in Thrombectomy for Stroke After 6 to 24 Hours in the DAWN Trial. **Stroke**, v. 53, n. 3, p. 742-748, 2022.
- LIMA, F. O. et al. The Pattern of Leptomeningeal Collaterals on CT Angiography Is a Strong Predictor of Long-Term Functional Outcome in Stroke Patients With Large Vessel Intracranial Occlusion. **Stroke**, v. 41, n. 10, p. 2316–2322, 2010.

LITJENS, G. et al. A Survey on Deep Learning in Medical Image Analysis. **Medical Image Analysis**, v. 42, p. 60–88, dez. 2017.

MA, H. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 280, n. 19, p. 1795-1803, 2019.

MAAS, M. B. et al. Collateral Vessels on CT Angiography Predict Outcome in Acute Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 40, n. 9, p. 3001–3005, 2009.

MARTINS, S. O. et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. **New England Journal of Medicine**, v. 282, n. 24, p. 2316-2326, 2020.

MARTINS, S. O. et al. Validation of a Smartphone Application in the Evaluation and Treatment of Acute Stroke in a Comprehensive Stroke Center. **Stroke**, v. 51, n. 1, pg 240-246, 2020.

MASSARO, A. R.; LIP, G. Y. H. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Focus on Latin America. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 6, p. 576-589, 2016.

MECHTOUFF, L. et al. Matrix Metalloproteinase-9 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Are Associated With Collateral Status in Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion. **Stroke**, v. 51, n. 7, p. 2232-2235, 2020.

MITEFF, F. et al. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. **Brain**, v. 132, n. 8, p. 2231–2238, 2009.

MORO, C. H. et al. Trends of the Incidence of Ischemic Stroke Thrombolysis over Seven Years and One-Year Outcome: A Population-Based Study in Joinville, Brazil. **Cerebrovascular Diseases**, v. 3, n. 1, p. 156–166, 20 dez. 2013.

MOURIDSEN, K.; THURNER, P.; ZAHARCHUK, G. Artificial Intelligence Applications in Stroke. **Stroke**, v. 51, n. 8, p. 2573-2579, 2020.

NAGEL, S. et al. e-ASPECTS derived acute ischemic volumes on non-contrast-enhanced computed tomography images. **International Journal of Stroke**, v. 15, n. 9, p. 995–1001, 30 set. 2019.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 24, p. 1581–1588, 1995.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. **NIH**, 2023. Disponível em <https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2018.

NEUHAUS, A. et al. Region-specific agreement in ASPECTS estimation between neuroradiologists and e-ASPECTS software. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, v 12, pg 720-723, 2019.

NISHIJIMA, Y. et al. Impaired Collateral Flow Compensation During Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Type 2 Diabetic Mice. **Stroke**, v. 47, n. 12, p. 3014-3021, 2016.

NOGUEIRA, R. G. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 1, p. 11–21, 2018.

NTAIOS, G. et al. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: The ASTRAL score. **Neurology**, v. 78, n. 24, p. 1916-1922, 2012.

OBERMEYER, Z.; EMANUEL, E. J. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 13, p. 1216–1219, 29 set. 2016.

OLTHUIS, S. G. H. et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6–24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 401, n. 10385, p. 1371–1380, 1 abr. 2023.

OWOLABI, M. O. et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. **The Lancet**, v. 7, p. 74-85, 2022.

PANÍCIO, M. I. et al. The influence of patient's knowledge about stroke in Brazil: a cross sectional study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 72, n. 12, p. 938-941, 2014.

PÉREZ DE LA OSSA, N. et al. Design and Validation of a Prehospital Stroke Scale to Predict Large Arterial Occlusion. **Stroke**, v. 45, n. 1, p. 87-91, 2014.

PHILLIPS-WREN, G. et al. Artificial Intelligence for Decision Making. **Lecture Notes in Computer Science**, p. 531–536, 2006.

RAJPURKAR, Pranav; LUNGREN, Matthew P. The Current and Future State of AI Interpretation of Medical Images. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 21, p. 1981-1990, 2023.

RAVA, R. A. et al. Validation of an artificial intelligence-driven large vessel occlusion detection algorithm for acute ischemic stroke patients. **The Neuroradiology Journal**, v. 34, n. 5, p. 408-417, 2021.

REBELLO, L. C. et al. Stroke etiology and collaterals: atheroembolic strokes have greater collateral recruitment than cardioembolic strokes. **European Journal of Neurology**, v. 24, n. 6, p. 762-767, 2017.

REGENHARDT, R. W. et al. Symmetric CTA Collaterals Identify Patients with Slow-progressing Stroke Likely to Benefit from Late Thrombectomy. **Radiology**, v. 302, n. 2, p. 400–407, 2022.

RUSSAKOVSKY, O. et al. **ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge**. arXiv, Cornell University, 1 set. 2014.

RUSANEN, H.; SAARINEN, J. T.; SILLANPÄÄ, N. The Association of Blood Pressure and Collateral Circulation in Hyperacute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. **Cerebrovascular Diseases**, v. 39, n. 2, p. 130-137, 2015.

SAHNI, N.; CARRUS, B. Artificial Intelligence in U.S. Health Care Delivery. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 4, p. 348–358, 27 jul. 2023.

SAPOSNIK, G. et al. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. **Circulation**, v. 123, n. 7, p. 739-749, 2011.

SAVER, J.L. Time is brain - quantified. **Stroke**, v. 37, p. 263-266, 2006.

SAVER, J. L. et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 24, p. 2285–2295, 2015.

SCHEIDECKER, E. et al. Role of diabetes in collateral status assessed in CT perfusion–derived dynamic CTA in anterior circulation stroke. **Neuroradiology**, v. 64, n. 6, p. 1195-1199, 2022.

SHIRAIISHI, J. et al. Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging. **Seminars in nuclear medicine**, v. 41, n. 6, p. 449–62, 2011.

SILVA, G. S.; SCHWAMM, L. H. Advances in Stroke: Digital Health. **Stroke**, v. 52, n. 1, p. 351-355, 2021.

SONG, D. et al. Value of Utilizing Both Aspects and CT Angiography Collateral Score for Outcome Prediction in Acute Ischemic Stroke. **International Journal of Stroke**, v. 10, n. 7, p. 1018-23, 2015.

STEINER, T. et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **International Journal of Stroke**, v. 9, n. 7, p. 840–855, 2014.

STRBIAN, D. et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: The DRAGON score. **Neurology**, v. 78, n. 6, p. 427-432, 2012.

TAN, J. C. et al. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. **Annals of Neurology**, v. 61, n. 6, p. 533-543, 2007.

TAVARES, N.U. et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 2, 2016.

THOMALLA, G. et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. **New England Journal of Medicine**, v. 279, n. 7, p. 611-622, 2018.

VAN HORN, N. et al. ASPECTS Interobserver Agreement of 100 Investigators from the TENSION Study. **Clinical Neuroradiology**, v. 31, p. 1093–1100, 2021.

VIDALE, S.; AGOSTONI, E. Endovascular Treatment of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis of Efficacy and Safety. **Vascular and Endovascular Surgery**, v. 51, n. 4, p. 215–219, 2017.

WANG, Y. et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 1, p. 11–19, 2013.

WILLETT, W. C. et al. Relative and Absolute Excess Risks of Coronary Heart Disease among Women Who Smoke Cigarettes. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 21, p.1303-1309, 1987.

ZÉTOLA, V.F. et al. Burnout syndrome: are stroke neurologists at a higher risk? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, p. 84-90, 2019.

ZHOU, S. K.; GREENSPAN, H.; SHEN, D. **Deep learning for medical image analysis**. London, United Kingdom: Academic Press is an imprint of Elsevier, 2017.

ANEXO 1. ESCALA NIHSS (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE)

1A. Nível de consciência	0 = Alerta 1 = Sonolência 2 = Estupor 3 = Coma
1B. Nível de consciência – perguntas: idade e mês atual	0 = Responde ambas 1 = Responde uma 2 = Não responde
1C. Nível de consciência – comandos: abrir e fechar a mão, fechar os olhos	0 = Responde ambas 1 = Responde uma 2 = Não responde
2. Olhar conjugado	0 = Normal 1 = Desvio que corrige com manobra oculocefálica 2 = Desvio que não corrige com manobra oculocefálica
3. Campos visuais	0 = Normal 1 = Hemianopsia parcial 2 = Hemianopsia completa 3 = Hemianopsia bilateral
4. Mímica facial	0 = Normal 1 = Discreta assimetria com apagamento de sulco naso-labial 2 = Paralisia facial parcial ou central 3 = Paralisia facial completa ou periférica
5. Motricidade 5a. Membro superior esquerdo 5b. Membro superior direito	0 = Normal 1 = Membro com desvio 2 = Algum esforço contra a gravidade 3 = Ausência de esforço contra a gravidade 4 = Ausência de contração muscular

6. Motricidade 6a. Membro inferior esquerdo 6b. Membro inferior direito	0 = Normal 1 = Membro com desvio 2 = Algum esforço contra a gravidade 3 = Ausência de esforço contra a gravidade 4 = Ausência de contração muscular
7. Ataxia	0 = Ausente 1 = Presente em um dos membros 2 = Presente em dois membros
8. Sensibilidade	0 = Normal 1 = Perda leve de sensibilidade superficial 2 = Perda completa de sensibilidade, incluindo dolorosa
9. Melhor linguagem	0 = Normal 1 = Afasia leve 2 = Afasia grave 3 = Mutismo
10. Disartria	0 = Normal 1 = Disartria leve 2 = Fala ininteligível
11. Extinção ou negligência	0 = Normal 1 = Parcial (uma modalidade sensitiva) 2 = Completa (duas ou mais modalidades sensitivas)
Pontuação total	0 a 44

FONTE: National Institute of Health website.

ANEXO 2. PARECERES DO COMITÊ DE ÉTICA

Portal do Governo Brasileiro

Plataforma Brasil

principal sair

Público Pesquisador Alterar Meus Dados

VALERIA CRISTINA SCAVASINE - | V3.8.2
Sua sessão expira em: 38min 42

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAEE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAEE OU PARECER

Informe o número do CAEE ou do Parecer:

Número do CAEE: Número do Parecer:

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

Aspectos clínicos e prognósticos dos pacientes com AVC internados no Hospital de Clínicas da UFPR

Número do CAEE: Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer: Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma: Data Fim do Cronograma: Contato Público:

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAEE OU PARECER

Informe o número do CAEE ou do Parecer:

Número do CAEE: Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

Randomização de tratamento endovascular com stent-retriever e/ou tromboaspiração

Número do CAEE: Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer: Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma: Data Fim do Cronograma: Contato Público:

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAEE OU PARECER

Informe o número do CAEE ou do Parecer:

Número do CAEE: Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

Randomização de tratamento endovascular direto versus tratamento endovascular

Número do CAEE: Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer: Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma: Data Fim do Cronograma: Contato Público:

ANEXO 3. ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

Pontos	Classificação	Descrição
0	Assintomático	Regressão completa dos sintomas
1	Sintomas mínimos sem incapacidade	Capaz de realizar suas tarefas e atividades habituais prévias (voltou para o trabalho)
2	Incapacidade leve	Incapaz de realizar todas suas atividades habituais prévias, mas capaz de realizar suas necessidades pessoais sem ajuda
3	Incapacidade moderada	Requer alguma ajuda para suas atividades, mas é capaz de andar sem ajuda de outra pessoa
4	Incapacidade moderada a grave	Não anda sem ajuda, incapaz de realizar suas atividades sem ajuda
5	Incapacidade grave	Limitado à cama, incontinente, requer cuidados de enfermeiros e vigilância constante
6	Óbito	Óbito

FONTE: BONITA, R, BEAGLEHOLE, R. 2018

ANEXO 4. FICHA DE COLETA DE DADOS UTILIZADA NO ESTUDO 2

<p>1- IDENTIFICAÇÃO</p> <p>Nome: _____</p> <p>Registro: _____</p> <p>Data da chegada: ____/____/____</p> <p>Admitido em < 24 h do ictus? <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não</p> <p>2- BASELINE</p> <p>Idade: _____</p> <p>Gênero: <input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino</p> <p>Etnia: <input type="radio"/> branco <input type="radio"/> preto <input type="radio"/> amarelo <input type="radio"/> pardo <input type="radio"/> indígena (IBGE)</p> <p>Rankin prévio: _____</p> <p>Fatores de risco:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td><input type="radio"/> HAS</td> <td><input type="radio"/> DM</td> <td><input type="radio"/> DISLIPIDEMIA</td> <td><input type="radio"/> TABAGISMO</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> ETILISMO</td> <td><input type="radio"/> FA</td> <td><input type="radio"/> DAC</td> <td><input type="radio"/> ICC</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> DAOP</td> <td><input type="radio"/> AVC OU AIT PRÉVIO</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Medicações prévias: <input type="radio"/> ANTIAGREGANTE? <input type="radio"/> ANTICOAGULANTE?</p> <p><input type="radio"/> ANTI-HIPERTENSIVO? <input type="radio"/> HIPOLIPEMIANTE?</p> <p>Descrever: _____</p>	<input type="radio"/> HAS	<input type="radio"/> DM	<input type="radio"/> DISLIPIDEMIA	<input type="radio"/> TABAGISMO	<input type="radio"/> ETILISMO	<input type="radio"/> FA	<input type="radio"/> DAC	<input type="radio"/> ICC	<input type="radio"/> DAOP	<input type="radio"/> AVC OU AIT PRÉVIO			<p>6- INVESTIGAÇÃO</p> <p>TOAST: <input type="radio"/> GV <input type="radio"/> CE <input type="radio"/> PV <input type="radio"/> IND <input type="radio"/> OUTRAS CAUSAS</p> <p>Especificar: _____</p> <p>ESUS? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>7- COMPLICAÇÕES E INTERVENÇÕES</p> <p>Edema cerebral <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>Crise convulsiva <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>Infecção <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim Qual infecção? _____</p> <p>Cranectomia descompressiva <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim - data ____/____/____</p> <p>Enderectomia Não <input type="radio"/> Sim - data ____/____/____</p> <p>Óbito Não <input type="radio"/> Sim - data ____/____/____</p> <p>8- ÓBITO</p> <p>Causa do óbito: _____</p> <p>Era paliativo? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>Hospitalar? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>9- ALTA</p> <p>Data da alta física: ____/____/____</p> <p>NIHSS de alta: _____</p> <p>Rankin de alta: _____</p> <p>Encaminhado ao CHR? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>Alta com SAD? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>Alta com sonda nasoenteral ou gastrostomia? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>Medicações da alta: <input type="radio"/> AAS MONOTERAPIA <input type="radio"/> DAPT <input type="radio"/> CILOSTAZOL</p> <p><input type="radio"/> ANTICOAGULANTE, QUAL? _____</p> <p><input type="radio"/> ANTI-HIPERTENSIVO <input type="radio"/> ESTATINA DE ALTA POTÊNCIA</p> <p><input type="radio"/> Outros: _____</p> <p>10- AMBULATÓRIO</p> <p>Data da última avaliação: ____/____/____</p> <p>Rankin da última avaliação: _____</p> <p><input type="radio"/> Presencial no ambulatório <input type="radio"/> Ligação telefônica</p>
<input type="radio"/> HAS	<input type="radio"/> DM	<input type="radio"/> DISLIPIDEMIA	<input type="radio"/> TABAGISMO										
<input type="radio"/> ETILISMO	<input type="radio"/> FA	<input type="radio"/> DAC	<input type="radio"/> ICC										
<input type="radio"/> DAOP	<input type="radio"/> AVC OU AIT PRÉVIO												
<p>3- FASE AGUDA</p> <p>Tratamento: <input type="radio"/> Trombólise EV <input type="radio"/> CHANCE <input type="radio"/> AAS <input type="radio"/> ANTICOAGULANTE</p> <p>Dia do ictus: ____/____/____ Hora do ictus: ____:____</p> <p>Fora de janela? <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não</p> <p>Wake-Up Stroke: <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não</p> <p>TC de entrada – ASPECTS: _____ Dextro admissão: _____</p> <p>NIHSS de admissão: _____ PA admissão: _____ x _____ mmHg</p> <p>4- TROMBÓLISE:</p> <p>Hora do início da infusão: ____:____</p> <p>NIHSS 1 hora após: _____</p> <p>NIHSS 24 horas após: _____</p> <p>Transformação hemorrágica: <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não</p> <p>Se sim: <input type="radio"/> Assintomática <input type="radio"/> Sintomática</p> <p><input type="radio"/> IH1 <input type="radio"/> IH2 <input type="radio"/> HP1 <input type="radio"/> HP2</p> <p>5- LABORATORIAIS RELEVANTES</p> <p>HBA1C: _____ CREAT: _____</p> <p>Neutrofilo / linfocito: _____ Monócitos: _____</p>													

ANEXO 5. CAUSAS ESPECÍFICAS DE AVC NOS PACIENTES DO ESTUDO 2

Cardioembolia	34 (35,05%)
Fibrilação atrial	18 (18,5%)
Fibrilação atrial paroxística	3 (3,09%)
Endocardite infecciosa	1 (1,03%)
Insuficiência cardíaca	7 (7,21%)
Insuficiência cardíaca chagásica	2 (2,06%)
IAM recente	2 (2,06%)
Flutter atrial	1 (1,03%)
Aterosclerose de grandes vasos	25 (25,77%)
Estenose carotídea extracraniana	15 (15,46%)
Oclusão carotídea extracraniana	6 (6,18%)
Estenose intracraniana	1 (1,03%)
Ateromatose de arco aórtico	2 (1,03%)
Ateromatose de vertebral	1 (1,03%)
Pequenos vasos	9 (9,27%)
Indeterminados	24 (24,74%)
AVC embólico de etiologia indeterminada (ESUS)	16 (16,49%)
Óbito antes de concluir investigação	4 (4,12%)
Mais de 1 mecanismo concomitante	4 (4,12%)
Outras etiologias	5 (5,15%)
Dissecção	3 (3,09%)
Síndrome de Vasoconstrição Reversível	1 (1,03%)
AVCI paraneoplásico	1 (1,03%)

ANEXO 6. COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1

Received: 18 August 2022 | Revised: 21 September 2022 | Accepted: 18 October 2022

DOI: 10.1111/jon.13066

CLINICAL INVESTIGATIVE STUDY




Automated evaluation of ASPECTS from brain computerized tomography of patients with acute ischemic stroke

Valéria Cristina Scavasine¹ | Lucas Andrade Ferreti¹ | Rebeca Teixeira da Costa¹ |
 Cleverson Alex Leita² | Bernardo Correa Teixeira² |
 Viviane de Hiroki Flumignan Zétola¹ | Marcos Christiano Lange¹

¹Neurology Division, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

²Radiology Division, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

Correspondence

Valeria Cristina Scavasine, Neurology Division, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, General Carneiro Street, 181, Curitiba - PR, 80060-900, Brazil.
 Email: valeriascavasine@hotmail.com

Funding information

None

Abstract

Background and Purpose: Precise evaluation of brain computerized tomography (CT) is a crucial step in acute ischemic stroke evaluation. Electronic Alberta Stroke Program Early CT Score (E-ASPECTS) helps in the selection of patients who may be eligible for thrombolysis. This paper seeks to assess the performance of emergency physicians (EPs) in the evaluation of ASPECTS scores with and without the use of E-ASPECTS and to compare their results with neuroradiologists.

Methods: A total of 116 patients were selected. Initially, two EPs and two neuroradiologists evaluated the admission nonenhanced CT without E-ASPECTS. Then, after 30 days, they re-evaluated the images using E-ASPECTS. Sensitivity, specificity, Matthew's correlation coefficients (MCC), and receiver operating characteristic curves were generated for analysis before and after the software use.

Results: EPs' performances improved when they used E-ASPECTS, with their results closer to those obtained by neuroradiologists. In the initial evaluation, MCC values for the two EPs were -0.01 and 0.04, respectively. After the software assistance, they obtained 0.38 and 0.43, respectively, which was closer to the scores obtained by the neuroradiologists (0.53 and 0.39, respectively).

Discussion: This is the first study that has specifically compared neuroradiologists' and EPs' performances before and after using E-ASPECTS. E-ASPECTS assisted and improved the evaluation of the images of patients with acute ischemic stroke.

Conclusion: Artificial intelligence in the emergency room may increase the number of patients treated with tissue-type plasminogen activators.

KEYWORDS

artificial intelligence, cerebrovascular disorders, emergency medicine, ischemic stroke, neuroimaging

VALÉRIA CRISTINA SCAVASINE et al. Automated evaluation of ASPECTS from brain computerized tomography of patients with acute ischemic stroke. *Journal of Neuroimaging*, v. 33, n. 1, p. 134–137, 28 out. 2022.

