

Tomografia computadorizada de perfusão cerebral no AVC isquémico: previsão do ASPECTS final através dos valores de *core* e *penumbra*

Ana Carreira Monteiro¹, Karina Striyenku², Nuno Poças Ferreira³, André Silva Cacito¹, Catarina Borges Brito³, Hugo Miguel Fonseca⁴, Edgar Coelho Antunes⁵, Elisabete Carolino^{6,7}, Margarida Ribeiro^{7,8}

1. Departamento de Imagiologia. Hospital Cuf Descobertas. Lisboa, Portugal.
2. Imaging Department, University Hospital Coventry. Coventry, Reino Unido.
3. Departamento de Imagiologia, Hospital Beatriz Ângelo. Loures, Portugal.
4. Departamento de Imagiologia, Hospital da Luz. Lisboa, Portugal.
5. Departamento de Imagiologia, Hospital Cuf Infante Santo. Lisboa, Portugal.
6. Departamento das Ciências Exatas, da Vida e Sociais e Humanas, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal.
7. H&TRC – Health Technology and Research Center. Lisboa, Portugal.
8. Departamento das Ciências do Diagnóstico, Terapêutica e Saúde Pública, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. margarida.ribeiro@estesl.ipl.pt

Resumo: Introdução – De acordo com o Programa Nacional para as doenças cardio-cerebrovasculares de 2017, a OCDE refere que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos Estados-membros da União Europeia, representando cerca de 36% das mortes na região em 2010. Neste valor incluem-se as doenças cerebrovasculares. Pretendeu-se, com este estudo, avaliar o valor de fluxo sanguíneo cerebral (CBF) que melhor prevê o *outcome* resultante do procedimento da Via Verde no acidente vascular cerebral (AVC) em doentes submetidos a trombectomia. Também foi propósito deste estudo aumentar a fiabilidade do prognóstico, otimizando os procedimentos técnicos radiológicos na determinação dos volumes de *core* e *penumbra*. **Método** – Tratou-se de um estudo retrospectivo cujos casos clínicos foram recolhidos da base de dados do Hospital de Beatriz Ângelo (Loures, PT), com fundamento em critérios de inclusão pré-definidos. Após a aquisição da tomografia computadorizada de perfusão (PCT) a uma amostra de 17 doentes, admitidos através do programa Via Verde AVC, foi realizado o pós-processamento com recurso ao *software syngo.via* (aplicação *Neuro Perfusion*). Os dados resultantes dos mapas de perfusão foram analisados estatisticamente através da aplicação SPSS® [IBM v. 23.0], permitindo uma análise que considerou os valores de CBF e respetivos volumes de *core* e *penumbra*. **Resultados** – Verificou-se que não existe correlação estatisticamente significativa entre a idade, tempo de evolução do AVC e ASPECTS pré-terapêutica com as restantes variáveis em estudo. Relacionando o ASPECTS pós-terapêutica com os níveis de *core* 10, 20 e 30 de CBF verificou-se que quanto maior o valor de ASPECTS menor o volume de *core*. Detetou-se uma redução estatisticamente significativa ($p=0,003$) dos valores de ASPECTS do pré para o pós-terapêutica. O valor *core* 10CBF apresenta menor volume de tecido cerebral envolvido em relação ao *core* 30CBF, notando-se uma tendência inversa com o volume de *penumbra*. **Conclusão** – Este estudo demonstra que é possível, com um CBF de 10mL / 100g / min, restabelecer o fluxo necessário para restaurar a função neurológica do tecido afetado, sendo que com este CBF se obtém o maior volume de tecido cerebral para a *penumbra* e um menor volume de *core*. O processamento e interpretação dos mapas de perfusão influencia a variação dos valores finais do volume de *core* e *penumbra*.

Palavras-chave: Tomografia computadorizada de perfusão; ASPECTS; Acidente vascular cerebral; Fluxo sanguíneo cerebral; Penumbra; Core; Trombectomia

CT-Perfusion in ischemic stroke: prediction of the ASPECTS's outcomes through the scores of *core* and *penumbra*

ABSTRACT: Introduction – According to the 2017 Portuguese Program for Cardio-Cerebrovascular Diseases, the OECD reports that cardiovascular diseases are the leading cause of death in member states of the European Union, representing about 36% of deaths in the region in 2010. This figure includes brain vascular diseases. It was intended to evaluate the value of cerebral blood

flow (CBF) that best predicts the outcomes from the Via Verde procedure in stroke, with patients undergoing thrombectomy. It was also purpose of this study to increase the reliability of prognosis, optimizing the technique and radiological procedures for determining volumes of 'core' and 'penumbra'. **Methods** – This was a retrospective study whose clinical cases were collected from the database of Hospital de Beatriz Ângelo (Loures, PT) based on predefined inclusion criteria. After the acquisition of perfusion computed tomography (PCT), a sample of 17 patients, admitted through the Via Verde stroke program, was post-processed using the syngo.via software (NEURO Perfusion application). The data resulting from the perfusion maps were analyzed statistically using the SPSS® [IBM v. 23.0], allowing an analysis that reflected the CBF values related to the volumes of 'core' and 'penumbra'. **Results** – It was found that there is no statistically significant correlation between age, stroke time extends, and pre-therapeutic ASPECTS with the other variables under study. Relating the post-therapeutic ASPECTS to the core levels 10, 20, and 30 of CBF, it was found that the higher value of ASPECTS corresponds lower volume of the core. A statistically significant reduction ($p=0.003$) of the ASPECTS values was detected from pre- to post-therapy. The 'core' 10CBF value presents a lower volume of brain tissue infarcted in relation to the 'core' 30CBF, pointing to an inverse trend with the value of 'penumbra' volume. **Conclusion** – This study proves that it is possible, with a CBF of 10mL / 100g / min, to restore the flow needed to repair the neurological function of affected tissue, and with this CBF the largest volume of brain tissue is obtained for the 'penumbra' and a lower volume of 'core'. The processing and interpretation of the perfusion maps induce variation in the volume of the score of 'core' and 'penumbra'.

Keywords: Computed tomography perfusion; Stroke; ASPECTS; Cerebral blood volume; Penumbra; Core; Thrombectomy

Introdução

Em 1970, a Organização Mundial da Saúde definiu o acidente vascular cerebral (AVC) como "sinais clínicos de distúrbio focal (ou global) da função cerebral, rapidamente desenvolvidos, perdurando mais de 24 horas ou levando à morte, sem outra causa aparente que não seja de origem vascular". Esta definição depende maioritariamente da semiologia clínica, sendo agora considerada desatualizada pela *American Heart Association* e pela *American Stroke Association* devido a avanços significativos na etiologia, tempo, reconhecimento clínico de AVC e achados de imagem, mas sobretudo pela inclusão da noção de enfartes cerebrais silenciosos, como assumido pela Classificação Internacional de Doenças (CID-11)¹⁻².

Atualmente, e segundo o documento *THE BURDEN OF STROKE IN EUROPE*, da *Stroke Alliance for Europe*, o AVC é definido como uma doença aguda cerebral. Existem dois tipos principais de AVC. O mais comum, o AVC isquémico, é responsável por cerca de 85% de todos os AVC e ocorre quando o fluxo sanguíneo cerebral é bloqueado, habitualmente por um coágulo ou por estenose dos vasos sanguíneos. O segundo tipo, hemorrágico, é causado pela rutura de um vaso sanguíneo. Os AVC são de gravidade variável – alguns revertem em 24 horas e são designados por acidentes isquémicos transitórios (AIT) e têm consequências clínicas diferentes, dependendo do local e da extensão da lesão cerebral acometida³.

O AVC considera-se a segunda causa de morte mais comum na Europa, afetando cerca de 17 milhões de pessoas, por ano, a nível mundial⁴. Outra fonte refere que as doenças cardiovasculares no seu todo, incluindo o AVC, são a principal causa de morte, responsáveis por mais de quatro milhões de mortes e por 45% de todas as mortes na União Europeia (UE).

Aproximadamente 94.000 mortes relacionadas com o AVC, em pessoas com menos de 75 anos, poderiam ser evitadas se os doentes recebessem cuidados com base nas últimas inovações médicas e tecnológicas².

A taxa de mortalidade relacionada com AVC e sua prevalência tem diminuído lentamente em alguns países. Na Suécia, por exemplo, as estimativas de 2000 para 2050 previam um aumento substancial na incidência de AVC, o que correspondia a uma diferença de 30.000 para cerca de 43.000 AVC a cada ano; no entanto, tem-se verificado uma tendência inversa. Uma diminuição está também a ocorrer na Bulgária e em França. Hoje, graças principalmente à melhoria da prevenção primária e secundária, essa estimativa caiu para cerca de 23.500, principalmente no resultado de menor incidência de AVC secundários. No entanto, a incidência de AVC e mortes relacionadas com AVC é maior e até mesmo crescente em alguns países, particularmente na Europa Oriental. Assim, é necessário reduzir a incidência de AVC em toda a UE através da prevenção e melhoria do tratamento do AVC primário².

Em Portugal, segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS), o cenário é mais favorável, pois verificou-se uma redução de 19,7% na taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares entre 2011 e 2015⁵.

A *American Stroke Association* recomenda que, para o tratamento do AVC isquémico, a tomografia computadorizada de perfusão (TCP) e as imagens de ressonância magnética (RM) ponderadas por difusão (DWI) e ressonância magnética de perfusão (pRM) sejam incluídas no diagnóstico como *gold standard* da avaliação imagiológica^{3,5}.

Estudos referem que a tomografia por emissão de positrões (PET) permite a quantificação do fluxo sanguíneo cerebral regional, da fração regional de extração de oxigénio e da

taxa metabólica regional de oxigénio em doentes com AVC agudo⁶.

O AVC isquémico corresponde a 85% dos casos de AVC. Ocorre quando existe hipoperfusão de uma parte do tecido cerebral, com oclusão total ou parcial de um vaso sanguíneo por um trombo formado localmente ou com origem à distância⁷. O AVC hemorrágico é causado pela rutura de um vaso sanguíneo implicando hemorragia cerebral³.

De acordo com o relatório do Programa Nacional para as doenças cerebrovasculares de 2017, o número de doentes inseridos no programa Via Verde AVC, entre 2012 e 2016, subiu de 3.040 para 3.386 casos⁵.

A Via Verde do AVC é um Programa Nacional de Saúde inserido no conjunto das normas de orientação clínica (NOC), desenvolvido dentro do Serviço Nacional de Saúde e operacionalizado pela DGS. Este programa prioriza os doentes com AVC na emergência pré e hospitalar e está instituído pela norma da DGS n.º 015/2017, de 13/07/2017. Segundo esta norma, é feita uma descrição sequencial dos procedimentos em eventos clínicos nos quais o doente apresenta frequentemente um conjunto de sinais clínicos, como disartria, assimetria facial e ataxia dos membros. Nestes casos deve suspeitar-se de AVC e alertar-se de imediato o Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) através do número 112. Este, por sua vez, contacta o Centro de Orientação de Doentes Urgentes (CODU), que confirma a suspeita diagnóstica de AVC e procede à ativação da Via Verde AVC pré-hospitalar⁸.

Após chegada ao hospital, o doente é monitorizado e pré-avaliado, dando-se prioridade aos exames de imagem. No departamento de imagiologia o protocolo implementado inicia-se pela tomografia computadorizada crânio-encefálica (TCCE) e, no doente candidato a tratamento endovascular, complementa-se com angiografia por TC (AngioTC)⁷.

A decisão terapêutica e a sua eficácia são influenciadas pelo tempo e capacidade de revascularização do vaso sanguíneo⁹.

A tomografia computadorizada (TC) sem contraste é utilizada em contexto de urgência e define-se como o exame de «primeira linha» na diferenciação entre AVC hemorrágico e isquémico¹⁰⁻¹², aspeto determinante para o seguimento seguro dos restantes procedimentos.

Relativamente a Portugal, no 13.º Congresso Português do AVC realizado em janeiro de 2019, no painel dedicado ao contributo das novas técnicas de imagem para tratamento do AVC isquémico, foi realçada a importância da TC e da RM na caracterização morfológica vascular e determinação do padrão de enfarte cerebral. A determinação da etiologia do AVC isquémico permite adequar a terapêutica de prevenção secundária e auxilia na determinação do prognóstico. Para a caracterização morfológica do envolvimento da doença e sua repercussão no lúmen dos vasos é atualmente possível, por métodos de segmentação, o estudo da parede vascular e da sua composição, recorrendo às técnicas de imagem por AngioTC e AngioRM, continuando a angiografia de subtração digital (ASD) a ser o método mais fidedigno para identificar diferentes padrões de envolvimento da parede do vaso, contribuindo para o diagnóstico diferencial e caracterização das lesões de risco mais elevado e, assim, poder prevenir através da instituição do tratamento mais adequado¹³.

Vários estudos randomizados multicêntricos têm sido desenvolvidos para ajustar os critérios de inclusão dos doentes nos estudos e permitir retirar conclusões mais concretas acerca da janela temporal de tratamento e volume de enfarte. Alguns exemplos são o MR CLEAN com os *side projects* MR CLEAN II, o MR CLEAN LATE, o MR CLEAN NO IV e o MR CLEAN MED. Estes estudos testam pacientes para avaliação da terapia endovascular na janela de tempo entre 6 e 24 horas, após o início dos sintomas. Já os estudos DEFUSE 3 e DAWN investigam volumes de enfarte de diferentes dimensões. O DAWN incluiu inicialmente volumes de tecido enfartado de 18ml e o DEFUSE 3 de 25ml. Neste momento, os indivíduos que apresentam um núcleo de enfarte (<25ml) na TCP, bem como uma proporção de tecido-núcleo isquémico de $\geq 1,8$ e uma pontuação da escala do *National Institute of Stroke* (NIHSS) superior a 10, independentemente da intensidade da circulação colateral, são excluídos do estudo. Outros critérios que estão a ser investigados são as técnicas “*stentriever*, aspiração ou técnica combinada”, sendo também examinado o efeito da medicação peri-procedimento com heparina, agentes antiplaquetários, ou ambos. Inicialmente o desenho de estudo incluiu um procedimento fatorial com ou sem a administração de aspirina, com heparina não fracionada (dose baixa, dose intermediária ou sem dose).

Nestes estudos estão a ser considerados os NETS (pequenos trombos formados por trombócitos, eritrócitos, leucócitos e fibrina), que se organizam de forma aleatória, constituindo uma variável modificadora de difícil controlo. Existem resultados que, combinados com o *odds ratio*, não ajustado parecem mais favoráveis à trombólise e outros à trombectomia. Estes estudos experimentais são relevantes, uma vez que os estudos observacionais podem ter os resultados enviesados por falta de controlo das variáveis espúrias de diferente natureza.

O DEFUSE 3 e o DAWN estudaram a aplicação dos métodos de imagem em doentes não elegíveis para trombectomia, incluindo a TC de perfusão, a imagem de RM ponderada em difusão (DWI) e a neuro-intervenção e terapia endovascular em doentes com diferentes critérios de elegibilidade após publicação de ensaios clínicos que demonstravam uma esmagadora vantagem dos métodos de imagem face à trombectomia¹⁴⁻¹⁷.

De modo a analisar a potencialidade das técnicas imagiológicas (TCP e DWI) foram estudadas janelas terapêuticas entre 6-16h e 6-24h em doentes com incompatibilidade terapêutica, idade avançada, tempo de início de sintomas desconhecido, escala de NISS entre 6 e 10, oclusão dum vaso de elevado calibre (ACI ou ACM; M1) e escalas mRS baixas. A aplicação das técnicas imagiológicas permitiu concluir que a DWI por RM é um método adequado para avaliar a variável *core*, admitindo-a como critério de elegibilidade para inclusão, ou não, destes doentes nos estudos DEFUSE 3 e DAWN¹⁴.

Uma meta-análise de vários estudos de trombólise com base em incompatibilidade de tratamento prolongado dos ensaios DIAS, DIAS-2, DEDAS, EPITHET e DEFUSE revelou aumento da recanalização sem melhoria no resultado clínico com trombólise retardada⁶.

No presente estudo, a estimativa da gravidade do AVC isquêmico é calculada através do programa de AVC de Alberta – Escala *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score* (ASPECTS) – para oferecer fiabilidade e precisão na avaliação de alterações isquêmicas precoces (< 3 horas após o início dos sintomas) numa TC sem contraste. Trata-se

de um sistema de classificação fácil, rápido e reprodutível, que avalia a consequência do comprometimento da circulação em doentes em isquemia cerebral aguda. O ASPECTS é, portanto, um sistema de pontuação topográfica que aplica uma abordagem quantitativa a partir de imagens de TC bidimensionais¹⁸⁻²⁰ (cf. Figura 1).

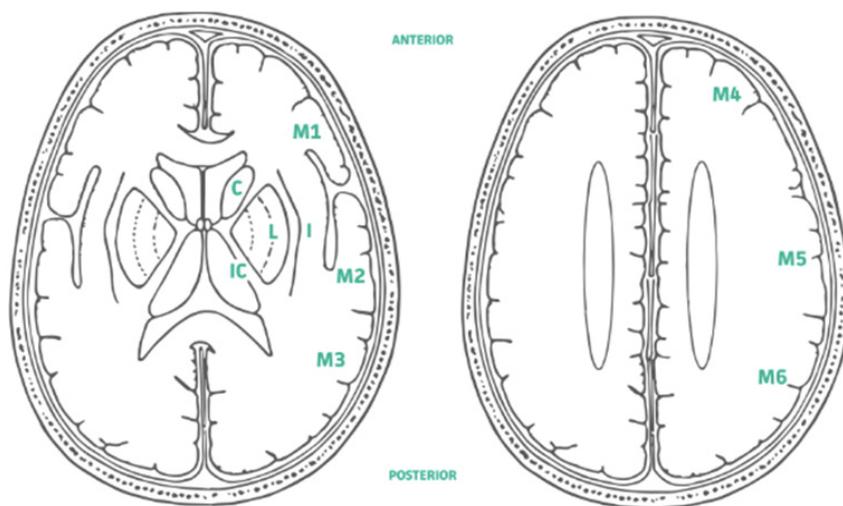


Figura 1. Esquema topográfico reproduzindo uma imagem axial codificada do encéfalo para cálculo do ASPECTS.

Fonte: Barber²¹.

A avaliação segmentar do território vascular da artéria cerebral média (ACM) é feita e é deduzido um ponto da pontuação inicial de 10 para cada região afetada. Quanto menor o valor calculado de ASPECTS maior é quantidade de tecido cerebral afetado, ou seja, maior a gravidade do estado do doente²¹.

No documento ACTION PLAN FOR STROKE IN EUROPE são recomendados, à entrada no hospital, os seguintes métodos de imagem: TC, angioTC ou RM e AngioRM²².

A angioTC permite determinar a localização exata da oclusão do vaso sanguíneo através de uma aquisição que abrange toda a vascularização arterial, desde a crossa da aorta aos ramos mais distais da ACM²³⁻²⁴.

A TCP avalia a viabilidade do tecido cerebral, sendo utilizada maioritariamente em casos de AVC isquêmico agudo, estenose crónica dos vasos supra-aórticos ou intracranianos e na avaliação de vasoespamos após hemorragia subaracnoídea²³⁻²⁵ (cf. Figura 3).

Este método imagiológico, representado esquematicamente por um mapa de cores, diferencia e permite estimar quantitativamente, pós-AVC (cf. Figura 2), as áreas cerebrais de deterioração irreversível (isquemia), adiante designadas por *core*, e áreas com potencial de recuperação *penumbra*²⁶. As áreas de *penumbra* caracterizam-se por apresentarem um CBF reduzido com preservação ou, até mesmo, aumento do volume sanguíneo cerebral (CBV) devido à vasodilatação dos capilares arteriais, obstrução venosa e aumento do tempo médio de trânsito (TMT). As áreas isquêmicas apresentam

elevado TMT e reduzido CBV, o que conseqüentemente resulta na redução do CBF. No entanto, o tecido cerebral de *penumbra*, ao contrário do tecido inviável, pode recuperar a atividade após terapêutica trombolítica de recanalização loco regional ou sistêmica²⁷.

Esta técnica permite adquirir mapas de perfusão através das variáveis que regulam o sangue cerebral: fluxo sanguíneo cerebral (CBF), volume sanguíneo cerebral (CBV) e tempo médio de trânsito (TMT). O CBF (ml/100g tecido cerebral/min) indica a quantidade de sangue que irriga o tecido cerebral num determinado período de tempo. Os valores normais encontram-se entre os 50 a 80ml/100g de tecido cerebral/min. Em situações normais o CBF é controlado pela contratilidade do lúmen dos vasos, o que condiciona o seu calibre. Quando o CBF se encontra abaixo de 20ml/100g/min existe défice neurológico. O CBV (mL) indica o volume de sangue cerebral num determinado volume de tecido. O TMT define-se como o tempo médio de trânsito em que o sangue percorre o leito capilar cerebral. O tempo máximo (Tmax) é conseguido através do método de deconvolução.

Estudos anteriores demonstraram que um *delay* de seis segundos de Tmax é um bom preditor de tecido hipoperfundido em estado semicrítico, possibilitando a diferenciação entre o volume *core* e *penumbra*^{24,26-28}.

Através da combinação de vários fatores é previsto o volume, forma (bólus ou perfusão injeção) e duração temporal da administração da terapêutica trombolítica, habitualmente à

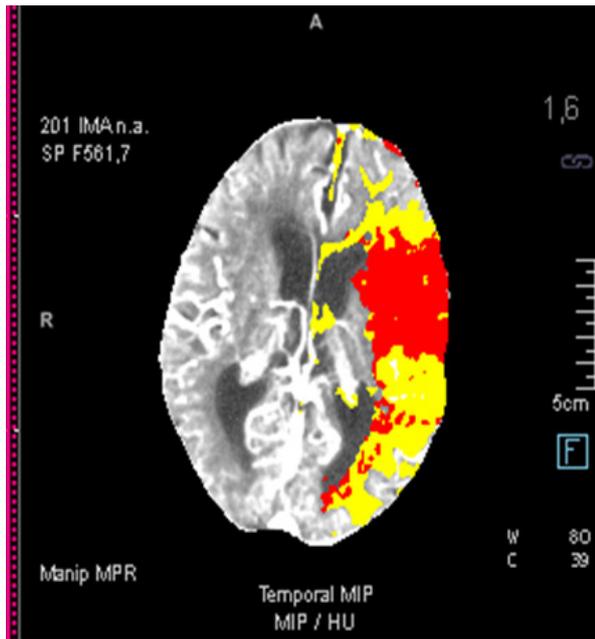


Figura 2. Imagem com a definição do tecido *core* a vermelho e do tecido *penumbra* a amarelo.

Fonte: Autores.

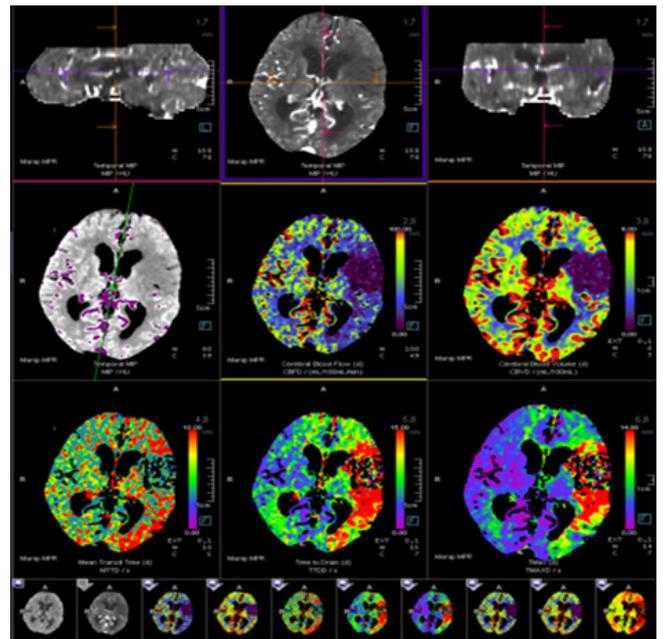


Figura 3. Imagens dos mapas de perfusão resultantes da aquisição de perfusão em TC.

Fonte: Autores.

base de rtPA – *recombinant tissue-type plasminogen activator*. A trombólise consiste na administração endovenosa de um fármaco, sendo que deve ter início, no máximo, até dentro de 4,5h após o início dos sintomas. A terapêutica é limitada pelas complicações associadas, nomeadamente desidratação, hipertensão, hemorragia intracraniana sintomática e assintomática, hemorragia sistêmica e angioedema²⁹.

A trombectomia mecânica (TM) é uma técnica de intervenção endovascular usada no tratamento de AVC isquêmico, em que o trombo causa oclusão de artérias de grande calibre. Estes casos podem ser tratados até 24h desde o início dos sintomas³⁰⁻³¹. A escala *Thrombolysis In Cerebral Infarction* (TICI) avalia o fluxo angiográfico do cérebro, variando de 0 a 3 níveis, em que 0 corresponde a ausência de perfusão e 3 corresponde à perfusão total. A categoria de perfusão parcial, ou seja, grau 2, subdivide-se nas subcategorias 2a e 2b^{5,32-33}.

Tratando-se de um estudo retrospectivo, a leitura do *ASPECTS* já se encontrava definida e tinha sido efetuada por médicos neurorradiologistas.

Este estudo pretendeu avaliar o valor de CBF que prediz com maior certeza o impacto final do procedimento da Via Verde no AVC em doentes submetidos a trombectomia. Também foi propósito otimizar os procedimentos técnicos radiológicos na determinação dos volumes de *core* e *penumbra*.

O problema em estudo, para além da fundamentação e dados epidemiológicos anteriormente expostos, responde ao 8.º tópico do documento *ACTION PLAN FOR STROKE*, da secção *Research and development priorities*²². Confronta também a preocupação quanto à melhoria dos procedimentos radiológicos aplicados, sua permanente atualização e otimização na utilização dos recursos, de modo a atingir

níveis de excelência na rotina radiológica das equipas do HBA quando em presença destas situações clínicas. Este desiderato está alinhado com o 1.º objetivo da DGS atribuído à equipa das doenças cardio-cerebrovasculares, definida pelo Despacho n.º 10473/2019, de 29 de outubro, para o triénio 2019-2021⁵.

Em simultâneo, com a otimização dos procedimentos radiológicos poder-se-á contribuir, neste hospital, para as metas definidas para 2020 da DGS, de que é exemplo: “aumentar para 1800 o número de pessoas com AVC que têm acesso a tratamento específico”.

A escala de AVC, do *National Institute of Health* (NIH), é uma ferramenta clínica realizada para avaliar a gravidade dos sintomas de AVC agudo. Os pacientes são classificados em pontos crescentes, correspondentes ao seu nível de deficiência neurológica em 15 domínios clínicos.

Com o objetivo de melhorar o protocolo da TPC na avaliação de doentes com AVC agudo foi criada uma nova métrica chamada «Tempo Imagiológico do AVC» (TIAVC) ou, do inglês, «Stroke Imaging Time» (SIT). Depois da janela para realizar intervenção intra-arterial após o início dos sintomas de AVC ter sido estendida de seis para 24 horas, foi necessária uma métrica para controlo dos fatores externos e comparação do tempo necessário para a obtenção e avaliação de estudos de imagem antes da intervenção. O SIT começa quando o técnico de radiologia finaliza a TC inicial de crânio sem contraste e a disponibiliza para visualização pelo médico radiologista. Quando este último notifica o prescritor do pedido sobre os resultados, o SIT é concluído. O SIT pode ser reduzido até 49% e é influenciado pelas características do equipamento, número de equipamentos disponíveis,

parâmetros de aquisição selecionados, necessidade da imobilização, listas de triagem e outros impedimentos que promovem atrasos durante a investigação diagnóstica de pacientes com AVC agudo³³⁻³⁴.

Com fundamento na inovação das práticas e na literatura consultada, este estudo teve como objetivos avaliar o valor de CBF que melhor prevê o *outcome* resultante do procedimento da Via Verde no AVC em doentes submetidos a trombectomia. Também foi propósito deste estudo aumentar a fiabilidade do prognóstico, otimizando os procedimentos técnicos na determinação dos volumes de *core* e *penumbra*, nomeadamente o SIT.

Método

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo e os dados resultam duma amostra dirigida e não probabilística, provinda da base de dados do Hospital de Beatriz Ângelo (HBA). A amostra do estudo satisfaz os seguintes critérios de: doentes (1) submetidos ao procedimento completo de Via Verde AVC intra-hospitalar; (2) AVC isquémico diagnosticado; (3) oclusão proximal de vaso sanguíneo; (4) realização de trombectomia (com repermeabilização avaliada em TICl de valor superior a dois); e (5) realização de *follow-up* pós terapêutica. Os critérios de exclusão foram definidos como: doentes com (1) *stroke mimics*; (2) AVC hemorrágico; e (3) tratamento apenas por trombólise.

Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018, inclusive, foram recolhidos 356 casos de AVC isquémico submetidos ao programa Via Verde AVC. Aplicados os critérios de inclusão e exclusão apenas 17 casos satisfizeram as condições do estudo. Todas as autorizações e procedimentos éticos foram obtidos e os dados foram analisados de forma anónima no cumprimento do RGPD. A obtenção da concordância dos participantes foi obtida segundo os preceitos éticos em vigor no HBA cuja comissão de ética para a saúde, através de deliberação emitida em reunião de 13-12-2019, considerou estarem asseguradas as questões éticas para a publicação dos resultados do estudo.

Aquisição de imagens

Depois de identificado pelo CODU, o doente dá entrada na urgência do hospital, já previamente sinalizado para Via Verde AVC pela emergência pré-hospitalar. É encaminhado para a imagiologia onde é submetido a TC sem contraste, TCP e angioTC^{7,9-10}. O doente é posicionado em decúbito dorsal, com os membros superiores em extensão e supinação com um acesso venoso cubital para administração EV de contraste iodado¹¹. É realizada a TC CE com o objetivo de excluir tratar-se de um AVC hemorrágico. Sendo diagnosticado como AVC isquémico procede-se à realização da TCP (cf. Figura 5), após administração do contraste EV, de forma a avaliar a viabilidade do tecido cerebral e adquirir os mapas de perfusão. É depois adquirida a angioTC que vai produzir o mapeamento da árvore vascular cerebral com o intuito de determinar a localização exata da oclusão do vaso sanguíneo envolvido^{10-11,25-26}.

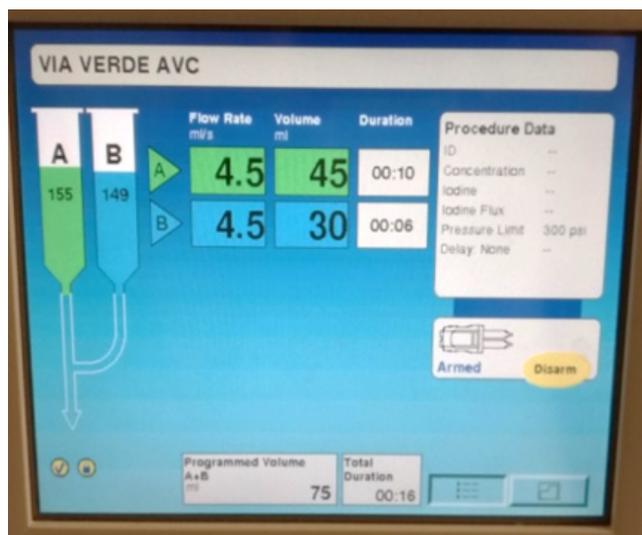


Figura 4. Protocelo de cada injeção.

Fonte: Autores.

Todos os exames foram adquiridos num equipamento SOMATOM® Definition AS – Siemens Erlangen Germany, com 64 filas de detetores do tipo *Ultra Fast Ceramic*. Os parâmetros de aquisição foram os apresentados na Tabela 1.

Após a aquisição da TC sem contraste procede-se à administração de contraste com 4s de *delay* em relação ao início da aquisição de imagem. O contraste iodado administrado foi do tipo não iónico, em que cada mL contém 769mg de iopromida (equivalente a 370mg de iodo). A sua designação comercial é Ultravist 370, sendo que a injeção foi efetuada em duas fases (cf. Figura 4). Numa primeira fase administram-se

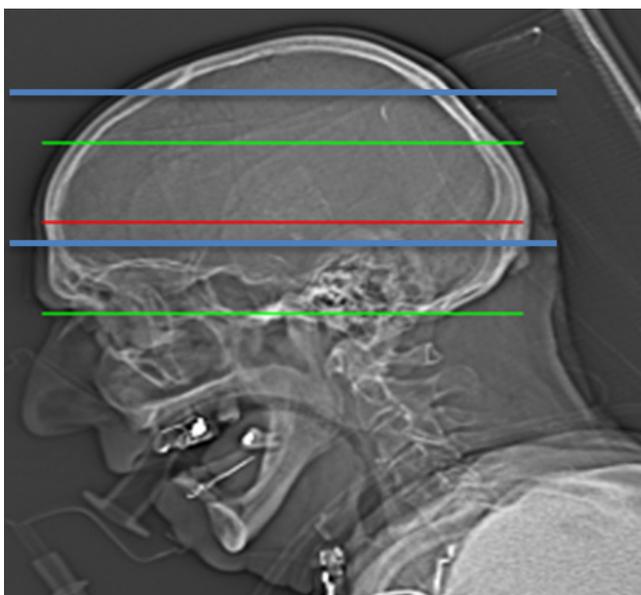


Figura 5. Topograma com os dois posicionamentos possíveis da range de aquisição (1º a verde e o 2º a azul).

Fonte: Autores.

Tabela 1. Parâmetros de aquisição de imagem e de administração de contraste

Parâmetros técnicos usados na aquisição das imagens da TC de perfusão	
Tensão da ampola (kV)	80
Intensidade da corrente (mAs)	180
Colimação (mm)	16x1,2
Tempo total de aquisição (s)	50
Comprimento do <i>scan</i> (mm)	90
Parâmetros de injeção	
Contraste iodado EV (tipo e via de administração)	Não iônico <i>Ultravist</i> (Iopromida) (grupo farmacológico)
Concentração (mg)	370
Volume total (contraste + soro) (ml)	90
Fluxo (ml/s)	4,5
Duração (s)	20

45mL de contraste, seguido de 45mL de soro fisiológico (aquisição da TCP) e, numa segunda fase, decorridos cinco minutos, repete-se o procedimento administrando-se 45mL de contraste, seguido novamente de 45mL de soro fisiológico para aquisição da angioTC. Com este *delay* entre as duas injeções pretende-se que o contraste usado na primeira injeção se encontre, através do sistema venoso, o mais drenado possível para assim não contaminar a imagem de angioTC, na qual se pretende observar apenas o mapa arterial. A proximidade temporal das curvas arterial e venosa, devido a questões técnicas, pode colocar em dúvida a avaliação fisiológica.

Após a aquisição de imagem realizou-se o pós-processamento através do *software syngo.via*, da Siemens (Vb 20™).

Análise dos mapas de perfusão

- O acesso à base de dados é feito através do processo clínico a partir da plataforma *Soarian Clinical* e das imagens armazenadas no arquivo digital PACS do HBA. A partir daqui são extraídas todas as informações relativas às diferentes variáveis em estudo (idade, género, tempo de evolução do AVC até ao diagnóstico, fatores de risco e volume dos mapas paramétricos).
- É realizada a análise das imagens e mapas de perfusão com recurso à plataforma *Syngo.via* – Syngo Volume Perfusion CT Neuro (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), procedendo segundo a sequência de operações:
 - Avaliação da TCP através da ferramenta *Neuro Perfusion*;
 - Avaliação da presença de movimento, com correção do alinhamento através da ferramenta *Motion Correction*. Os planos que apresentam maior degradação devido ao movimento são excluídos da avaliação. Em todos os casos, o ruído estatístico é parcialmente reduzido através da aplicação da ferramenta *Segmentation*;
 - Delineamento da ROI para avaliação da fase arterial na artéria cerebral média (ACM) e da ROI para

avaliação da fase venosa na tórula de Herófilo com recurso à ferramenta *Vessel Definition*;

- Criação do gráfico referente aos valores médios de intensidade de pixel, avaliado dentro das áreas das respetivas ROI, tendo uma *baseline* mínima de três *time points* sendo, desta forma, possível avaliar o tempo de entrada de contraste nos vasos sanguíneos e respetivo *washout* através da variação de densidade do contraste;
 - Definição dos valores de CBF, nomeadamente, inferior a 10, 20 e 30ml/100g/min e um valor de Tmax superior a seis segundos, de forma a obter os respetivos volumes de *core* e *penumbra*;
 - Obtenção de valores para os volumes de *penumbra* e *core* ajustados ao CBF aplicado.
- Por fim, efetuou-se a análise dos dados obtidos com recurso à aplicação estatística da IBM – SPSS®, v. 23.0 para Windows. A caracterização da amostra foi obtida pela análise de frequências para as variáveis qualitativas e mínimo, máximo, média e desvio-padrão para as variáveis quantitativas.

Procedimentos estatísticos

O território cerebral isquémico afetado (*core* e *penumbra*) medido em (cm³), o CBF (ml/100g tecido cerebral/minuto) e o Tmax (segundo) e tempo de evolução do AVC (horas) são as variáveis clínicas consideradas. Consideram-se variáveis de caracterização sociodemográfica e clínica: a idade, o género e os fatores de risco. Não foi possível controlar as variáveis: tempo que medeia o diagnóstico e aplicação da terapêutica, considerando-se esta como uma variável moderadora.

Os resultados foram analisados considerando um nível de significância estatística de $\alpha=5\%$. (cf. Apêndice 1).

Resultados

Através do *software syngo.via* e a aplicação *Neuro Perfusion* foram obtidos diferentes valores de volume de *penumbra*

e de volume de *core*, consoante o valor de CBF aplicado (cf. Apêndice 2).

A amostra estudada é composta por 17 casos de indivíduos, com idades entre os 40 e os 94 anos de idade, em que 16 (94,1%) pertencem à raça caucasiana e um (5,9%) à raça negra. A amostra abrange ambos os géneros, sendo que 10 casos (58,8%) são do género feminino e sete (41,2%) são do género masculino (cf. Apêndice 3).

Relativamente à caracterização dos fatores de risco verificou-se que na maioria dos casos em estudo não existe presença dos mesmos nos registos clínicos dos doentes, razão pela qual não se aplicaram técnicas estatísticas. Quanto à diabetes *mellitus*, apenas dois em 17 casos este fator de risco está presente; demência vascular e fumadores (3:17), nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva (7:17) e com lesão renal aguda (0:17). Apenas a hipertensão arterial (HTA) se revela presente num maior número de doentes (14:17) (cf. Apêndice 4).

Clinicamente foi atribuído um valor de ASPECTS a cada caso, antes e 24 horas depois da terapêutica aplicada, bem como o devido valor de TICI, o qual caracteriza a gravidade de cada caso da amostra e considera a terapêutica a instituir (cf. Apêndice 5).

Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre a idade, o tempo de evolução e o ASPECTS pré-terapêutica com os restantes parâmetros; no entanto, verificou-se haver correlação significativa entre os valores de *core* e ASPECTS pós-terapêutico (cf. Apêndice 6). Entre estes foi detetada uma correlação significativa moderada e negativa com os valores de *core* CBF10 ($R_s = -0,536$, $p = 0,027$), *core* CBF20 ($R = -0,520$, $p = 0,032$) e *core* CBF30 ($R = -0,504$, $p = 0,039$), sugerindo que maiores valores de ASPECTS pós-terapêutica apresentam correlação com menores valores de *core*, sendo verificável em *core* CBF10, CBF20 e CBF30 (cf. Apêndice 1).

Dos resultados obtidos detetou-se uma redução significativa dos valores de ASPECTS pré-terapêutica para o ASPECTS pós-terapêutica ($z = -2,955$, $p = 0,003$) (cf. Apêndice 7). Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de *core* avaliados em diferentes CBF ($\chi^2_f(2) = 34,000$, $p = 0,000$). Das comparações múltiplas de *Friedman* verificou-se que os valores de *core* avaliados segundo diferentes CBF diferiam todos entre si ($p < 0,05$), verificando-se ainda que o *core* 10CBF foi o que apresentou menores valores e o *core* 30CBF os valores mais elevados (cf. Apêndice 8).

Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de *penumbra* avaliados em diferentes CBF ($\chi^2_f(2) = 34,000$, $p = 0,000$). Das comparações múltiplas de *Friedman* verificou-se que os valores de *penumbra* avaliados segundo diferentes valores de CBF diferiam todos entre si ($p < 0,05$), constatando-se ainda que a *penumbra* 10CBF foi a que apresentou menores valores e a *penumbra* 30CBF os mais elevados (cf. Apêndice 9).

Discussão

A imagiologia cerebral no departamento de emergência tem desempenhado um papel fundamental na avaliação diagnóstica do AVC isquémico. A sua avaliação por parte

da equipa de emergência possibilita a eleição rápida de pacientes que podem beneficiar das terapêuticas, justificando-se, assim, o valor desta técnica e a pertinência de estudos que possam acrescentar valor ao conhecimento das práticas técnicas e clínicas envolvidas.

Grande parte dos estudos mais recentes tem incidido na melhoria dos protocolos desde o início dos sintomas.

Relembrou-se os objetivos do estudo, mencionados na secção da introdução deste documento, os quais foram respondidos através da metodologia adotada.

Segundo referiu o autor Schröder em 2017²⁰, em estudos previamente realizados a escala ASPECTS é utilizada na prática clínica como ferramenta na avaliação da extensão do AVC, contribuindo também para a decisão terapêutica e aumentando a sua eficácia.

A trombectomia encontra-se em progresso, o que resulta na utilização frequente desta escala para a avaliação clínica¹⁹.

O estudo permitiu verificar cada uma das questões colocadas, sendo que a primeira relaciona o valor de ASPECTS pós-terapêutica com o volume de *core*, sendo corroborada pelos resultados, os quais indicam que apesar de se registarem valores de correlação moderados entre as variáveis, quanto maior o valor de ASPECTS pós-terapêutico menor o volume de *core* (cf. Apêndice 1). Com base na literatura, quanto maior o valor de ASPECTS menor é o volume cerebral afetado; portanto, menor será o valor de *core*¹¹. Assim, programou-se o *software* para identificar o volume de *core* através dos valores de CBF quando abaixo de 10ml/100g tecido cerebral/min e o volume de *penumbra* consoante os valores de Tmax acima de 6s. Ao manter-se o valor deste último inalterado pode-se afirmar que os resultados obtidos traduzem apenas o comportamento do volume de *core*, permitindo correlacionar o comportamento do tecido crítico com os restantes parâmetros.

Ao relacionar os valores de ASPECTS em estudo verificou-se uma redução do valor de ASPECTS pós-terapêutica quando comparado com o ASPECTS pré-terapêutica (cf. Apêndice 7). Ressalva-se que este resultado pode ter sido influenciado por variáveis não controláveis, como o tempo de espera entre diagnóstico e aplicação da terapêutica, fatores fisiológicos idiossincráticos ou possíveis complicações após trombectomia.

A correlação entre o volume *core* com os diferentes valores de CBF para um mesmo Tmax permitiu verificar que os volumes de *core* ajustados aos valores de CBF diferem todos entre si, verificando-se que o *core* 10CBF apresenta menor valor de volume comparativamente ao *core* 30CBF (cf. Apêndice 8). De acordo com a literatura, o CBF entre 10-20mL/100g/min resulta em perda de função neurológica; no entanto, esta pode ser recuperada se o mesmo for restabelecido em tempo útil através da terapêutica trombolítica. Deste modo, verificou-se que assumindo o menor valor de CBF (10CBF) se conseguiu prever melhor qual o tecido que seria possível restabelecer o fluxo sanguíneo e a atividade cerebral, obtendo o menor volume de *core* possível (cf. Apêndice 8), inversamente proporcional ao que acontece com a *penumbra* (cf. Apêndice 9). Porém, dado o reduzido tamanho

da amostra, não foi possível concluir se estes volumes dependiam diretamente um do outro.

Quanto ao valor do SIT, sem comprometer as variáveis de aquisição de imagem e para os mesmos recursos tecnológicos, físicos e humanos, o mesmo pode ser reduzido, otimizando os tempos de realização das etapas que o doente percorre dentro do serviço de imagiologia e aplicando uma análise de rede CPM (*Critical Path Method*). Trata-se de uma técnica de controlo de gestão, que graficamente representa um processo, enquadrando um conjunto de atividades e as suas ligações. Permite analisar as etapas/caminhos críticos para uma redução dos tempos e fluxos de trabalho³⁵.

Sobre este estudo coloca-se a questão sobre a precisão do *software* utilizado para determinação dos valores. O estudo de Austein *et al.*, em 2017³⁴, concluiu que ensaios clínicos com TCP mostraram um diferente benefício dos efeitos do tratamento de TM avaliados entre diferentes *softwares* de pós-processamento de imagem. Portanto, hipotetizamos que a precisão dos vários pacotes comerciais de *software* para TCP diferem na previsão do volume de enfarte final após a TM. Ensaios clínicos recentes que aplicaram TCP para seleção de pacientes mostraram um benefício diferente dos efeitos do tratamento por TM.

Ao comparar o pós-processamento de TCP dos estudos verifica-se que a utilização de diferentes pacotes de *software* na análise TCP pode influenciar a exatidão da previsão do CBF. Também o *software* automático para a pontuação do ASPECTS (*e-ASPECTS*), que é um *software* projetado para cálculo de ASPECTS, pode ajudar a diminuir a observação na dependência do observador. Reconhece-se um esforço para padronizar a avaliação de imagens, dando uma atenção crescente à análise automatizada dos dados¹⁷.

Reconhecem-se algumas limitações metodológicas neste estudo, como: a) a reduzida dimensão da amostra que, dados os critérios de inclusão definidos, o horizonte temporal e o atraso na resposta aos pedidos de autorização não foi possível ampliar o seu tamanho; e b) a presença de eventos não controláveis, como possíveis complicações antes ou depois da terapêutica aplicada e tempo de espera entre o diagnóstico e a aplicação da terapêutica e impossibilidade relativa de correlação entre valores absolutos de CBF com valores de ASPECTS. Este, como outros resultados, pode ser moderado, em termos da interpretação da TPC pela presença de vasoespasmos, convulsão, estenose vascular, isquémia microvascular e/ou pequeno enfarte.

Outras limitações incluem o uso de um único tipo de *software* e o facto dos dados não serem processados por diferentes especialistas de modo a aumentar a fiabilidade entre observadores. O facto de ser um estudo retrospectivo e de não se poder eleger os pacientes com critérios de inclusão parametrizados.

Embora os procedimentos estejam protocolados, uma das limitações apontadas foi o facto de a aplicação das técnicas, bem como da avaliação clínica, não ter sido feita sempre pelos mesmos profissionais, o que poderá induzir algum viés inerente ao operador.

Como perspetivas futuras propõem-se estudos com maior casuística, que permitam correlacionar novas variáveis predi-

toras da redução entre o valor de ASPECTS pré-terapêutica para pós-terapêutica, bem como compreender melhor como se poderá melhorar a correlação entre valores absolutos de CBF com valores de ASPECTS. Do mesmo modo, poderão ser aplicadas metodologias prospetivas, utilizando grupos de controlo, diferentes valores de *delay* de aquisição de imagem, volume e concentração de contraste, *clusters* etários e de fatores de risco, critérios de elegibilidade dos casos, correlação dos diferentes e multifatoriais fatores de risco confluentes do AVC isquémico. Propõe-se também a utilização de técnicas estatísticas mais robustas, como análise fatorial de componentes principais para revelação de outras variáveis latentes explicativas e determinação das variáveis que mais contribuem, e de que modo, para a variação dos valores de *core* e *penumbra*.

Em concordância com as metas para 2030 do *Working Group – Action Plan for Stroke in Europe* propõem-se também outras prioridades de investigação, como: avaliar diferentes opções de reperfusão com base em fatores específicos do doente, serviço e custo; otimizar a velocidade, segurança e eficácia das abordagens de reperfusão (medicamentos ou dispositivos); estratégias farmacológicas ou outras técnicas que poderão reduzir a extensão do *core* em doentes com AVC isquémico antes do início das terapias de revascularização²².

Conclusão

Este estudo demonstrou que a TC perfusão permite fazer um diagnóstico mais seguro do volume de *core* no AVC. Esta técnica permite com segurança prever que com os valores de CBF de 10mL/100g/min o volume de *core* não se altera substancialmente nos exames posteriores de TC *standard*, adquiridos para caracterização e controlo das lesões do parênquima afetado. Ou seja, com estes valores de fluxo verifica-se a possibilidade de uma melhor previsão e determinação do volume de *core*, permitindo assim avaliar a viabilidade da terapêutica (trombectomia) de forma a contribuir para o sucesso terapêutico em doentes com AVC isquémico.

Referências bibliográficas

1. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med*. 2017;110(1):9-12.
2. Mikulik R, Caso V, Wahlgren N. Past & future of stroke care in Europe. *CNS*. 2017;2(2):19-26.
3. Stevens E, Emmett E, Wang Y, McKeivitt C, Wolfe C. The burden of stroke in Europe [Internet]. London: King's College; 2017. Available from: [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/the-burden-of-stroke-in-europe\(7fa92842-d35e-4bc2-80e9-bf87562920cf\).html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/the-burden-of-stroke-in-europe(7fa92842-d35e-4bc2-80e9-bf87562920cf).html)
4. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics 2017 [Internet]. Brussels: European Heart Network; 2017. Available from: <https://ehheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
5. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional para as doenças cérebro-cardiovasculares. Lisboa: DGS; 2017.
6. Heiss WD, Zaro-Weber O. Extension of therapeutic window in ischemic stroke by selective mismatch imaging. *Int J Stroke*. 2019;14(4):351-8.

7. Pinto AM. *Fisiopatologia: fundamentos e aplicações*. 2ª ed. Lisboa: LIDEL; 2009. 9789897520082
8. Direção-Geral da Saúde. *Via Verde do acidente vascular cerebral no adulto: norma nº. 015/2017, de 13/07/2017*. Lisboa: DGS; 2017.
9. Sauter K, Levine DA, Nickles AV, Reeves MJ. Hospital variation in thrombolysis times among patients with acute ischemic stroke: the contributions of door-to-imaging time and imaging-to-needle time. *JAMA Neurol*. 2014;71(9):1155-61.
10. Kawano H, Bivard A, Lin L, Ma H, Cheng X, Aviv R, et al. Perfusion computed tomography in patients with stroke thrombolysis. *Brain*. 2017;140(3):684-91.
11. Lui YW, Tang ER, Allmendinger AM, Spektor V. Evaluation of CT perfusion in the setting of cerebral ischemia: patterns and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1552-63.
12. El-Tawil S, Wardlaw J, Ford I, Mair G, Robinson T, Kalra L, et al. Penumbra and re-canalization acute computed tomography in ischemic stroke evaluation: PRACTISE study protocol. *Int J Stroke*. 2017;12(6):671-8.
13. Sociedade Portuguesa do AVC. *13º Congresso Português do AVC*. Lisboa: SPAVC; 2019.
14. Ducroux C, Khoury N, Lecler A, Blanc R, Chetrit A, Redjem H, et al. Application of the DAWN clinical imaging mismatch and DEFUSE 3 selection criteria: benefit seems similar but restrictive volume cut-offs might omit potential responders. *Eur J Neurol*. 2018;25(8):1093-9.
15. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-18.
16. De Havenon A, Mlynash M, Kim-Tenser MA, Landsberg MG, Leslie-Mazwi T, Christensen S, et al. Results from DEFUSE 3: good collaterals are associated with reduced ischemic core growth but not neurologic outcome. *Stroke*. 2019;50(3):632-8.
17. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
18. Prakkamakul S, Yoo AJ. ASPECTS CT in acute ischemia: review of current data. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26(3):103-12.
19. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(8):1534-42.
20. Schröder J, Thomalla G. A critical review of Alberta Stroke Program Early CT Score for evaluation of acute stroke imaging. *Front Neurol*. 2017;7:245.
21. Barber P. Alberta Stroke program Early CT Score (ASPECTS): determines MCA stroke severity using available CT data [homepage]. MDCalc© 2005-2020 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.mdcalc.com/alberta-stroke-program-early-ct-score-aspects#next-steps>
22. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action plan for stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018;3(4):309-36.
23. Sabarudin A, Subramaniam C, Sun Z. Cerebral CT angiography and CT perfusion in acute stroke detection: a systematic review of diagnostic value. *Quant Imaging Med Surg*. 2014;4(4):282-90.
24. Sallustio F, Motta C, Pizzuto S, Diomedi M, Rizzato B, Panella M, et al. CT angiography ASPECTS predicts outcome much better than noncontrast CT in patients with stroke treated endovascularly. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(8):1569-73.
25. Pan JW, Yu XR, Zhou SY, Wang JH, Zhang J, Geng DY, et al. Computed tomography perfusion and computed tomography angiography for prediction of clinical outcomes in ischemic stroke patients after thrombolysis. *Neural Regen Res*. 2017;12(1):103-8.
26. Borst J, Marquering HA, Beenen LF, Berkhemer OA, Dankbaar JW, Riordan AJ, et al. Effect of extended CT perfusion acquisition time on ischemic core and penumbra volume estimation in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119409.
27. Ukmar M, Degrassi F, Mucelli RA, Neri F, Mucelli FP, Cova MA. Perfusion CT in acute stroke: effectiveness of automatically-generated colour maps. *Br J Radiol*. 2017;90(1072):20150472.
28. Wouters A, Christensen S, Straka M, Mlynash M, Liggins J, Bammer R, et al. A comparison of relative time to peak and Tmax for mismatch-based patient selection. *Front Neurol*. 2017;8:539.
29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidia NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
30. Ambrosioni J, Urra X, Hernández-Meneses M, Almela M, Falces C, Tellez A, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1286-9.
31. Campbell BC, Donnan GA, Lees KR, Hacke W, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):846-54.
32. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What is meant by 'TICI'? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(9):1792-7.
33. Jenson M, Libby J, Soule E, Sandhu SJ, Fiester PJ, Rao D. CT perfusion protocol for acute stroke expedites mechanical thrombectomy. *Cureus*. 2019;11(4):e4546.
34. Austein F, Riedel C, Kerby T, Meyne J, Binder A, Lindner T, et al. Comparison of perfusion CT software to predict the final infarct volume after thrombectomy. *Stroke*. 2016;47(9):2311-7.
35. Teixeira S. *Gestão das organizações*. 3ª ed. Lisboa: Escolar Editora; 2000. ISBN 9789725924075

Artigo recebido em 09.07.2020 e aprovado em 16.03.2021

Apêndices

Apêndice 1. Valores de correlação entre as variáveis em estudo

		Tempo de evolução AVC (min)	Pré-ASPECTS	Pós-ASPECTS	Penumbra (10CBF)	Penumbra (20CBF)	Penumbra (30CBF)	Core (10CBF)	Core (20CBF)	Core (30CBF)
Idade	Correlação de <i>Spearman</i>	-,231	-,381	,272	-,018	-,007	,027	-,253	,115	,171
Tempo de evolução AVC (min)	Correlação de <i>Pearson</i>		-,046	-,119	-,254	-,375	-,378	,213	,145	,095
Pré-ASPECTS	Correlação de <i>Spearman</i>			,092	-,334	-,283	-,300	,006	-,298	-,268
Pós-ASPECTS	Correlação de <i>Pearson</i>				-,297	-,176	-,049	-,536*	-,520*	-,504*
Penumbra (10CBF)	Correlação de <i>Pearson</i>					,943**	,885**	,174	,225	,360
Penumbra (20CBF)	Correlação de <i>Pearson</i>						,968**	,145	,044	,122
Penumbra (30CBF)	Correlação de <i>Spearman</i>							,083	,127	,071
Core (10CBF)	Correlação de <i>Spearman</i>								,730**	,532*
Core (20CBF)	Correlação de <i>Pearson</i>									,925**

Legenda: *. Correlação significativa ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$); **. Correlação significativa ao nível de significância de 1% ($p < 0,01$).

Apêndice 2. Volumes (cm^3) de *penumbra* e *core* obtidos consoante os diferentes valores de CBF

Caso	Penumbra (10CBF)	Core (10CBF)	Penumbra (20CBF)	Core (20CBF)	Penumbra (30CBF)	Core (30CBF)
AVC 1	50,27	12,59	40,43	50,24	29,75	99,75
AVC 2	130,7	10,66	104,68	65,38	77,86	136,35
AVC 3	122,1	33,37	120,44	39,63	118,82	45,21
AVC 4	91,91	27,56	48,28	93,22	24,69	148,62
AVC 5	2,36	128,98	1,45	150,15	0,96	172,65
AVC 6	108,15	20,13	79,25	78,4	51,79	146,95
AVC 7	71,81	14,7	54,66	52,5	33,77	111,27
AVC 8	5,79	15,24	4,28	25,47	2,95	42,32
AVC 9	25,97	5,29	21,25	21,77	16,7	52,15
AVC 10	42,33	2,69	31,78	42,22	19,82	112,07
AVC 11	42,21	11,99	31,72	45,8	22,68	89,98
AVC 12	36,19	14,93	24,07	50,04	14,56	95,92
AVC 13	71,44	33,22	37,21	107,01	16,23	171,3
AVC 14	62,38	58,24	39,05	115,12	24,62	170,19
AVC 15	56,94	54,56	51,44	75,74	42,77	103,32
AVC 16	103,59	20,72	71,75	74,29	42,57	135,33
AVC 17	120,73	80,45	78,5	170,86	50,69	238,83

Apêndice 3. Características da amostra em estudo

Nº Caso	IDADE	M/F	RAÇA
AVC 1	94	F	Caucasiana
AVC 2	89	M	Caucasiana
AVC 3	40	F	Negra
AVC 4	68	F	Caucasiana
AVC 5	80	M	Caucasiana
AVC 6	90	F	Caucasiana
AVC 7	76	F	Caucasiana
AVC 8	75	F	Caucasiana
AVC 9	81	F	Caucasiana
AVC 10	75	F	Caucasiana
AVC 11	79	M	Caucasiana
AVC 12	78	F	Caucasiana
AVC 13	76	M	Caucasiana
AVC 14	79	M	Caucasiana
AVC 15	62	M	Caucasiana
AVC 16	92	F	Caucasiana
AVC 17	77	M	Caucasiana

Apêndice 4. Fatores de risco da amostra em estudo (0-Ausente; 1-Presente)

Caso	DM	HTA	DV	ICC	Fumador	LRA
AVC 1	0	1	0	0	1	0
AVC 2	0	0	0	0	0	0
AVC 3	0	1	0	0	0	0
AVC 4	0	1	0	0	0	0
AVC 5	0	1	0	1	0	0
AVC 6	0	1	0	1	0	0
AVC 7	0	1	0	1	0	0
AVC 8	0	1	0	1	0	0
AVC 9	0	1	0	0	0	0
AVC 10	0	1	0	0	0	0
AVC 11	1	1	0	0	0	0
AVC 12	0	1	0	1	0	0
AVC 13	0	0	0	0	0	0
AVC 14	1	1	1	0	1	0
AVC 15	0	1	0	0	0	0
AVC 16	0	1	1	1	0	0
AVC 17	0	1	1	1	1	0

Legenda: DM = Diabetes mellitus; HTA = Hipertensão arterial; DV = Demência vascular; ICC = Insuficiência cardíaca congestiva; LRA = Lesão renal aguda.

Apêndice 5. Avaliação clínica ASPECTS e TICI da amostra em estudo

Caso	Pré-ASPECTS	Pós-ASPECTS	TICI
AVC 1	8	8	3
AVC 2	9	8	3
AVC 3	10	4	3
AVC 4	5	5	2b
AVC 5	10	7	3
AVC 6	8	7	3
AVC 7	8	8	3
AVC 8	10	10	3
AVC 9	9	9	2b
AVC 10	10	7	2c
AVC 11	7	6	3
AVC 12	10	0	3
AVC 13	10	3	3
AVC 14	6	3	2b
AVC 15	10	7	3
AVC 16	7	7	2b
AVC 17	8	0	3

Apêndice 6. Correlação entre o core para diferentes valores de volume de sangue e o ASPECTS pós-terapêutica

	Core (10CBF)	Core (20CBF)	Core (30CBF)
Pós-ASPECTS	0,027	0,032	0,039
Core (10CBF)	0	0,001	0,028

Legenda: *. Correlação significativa ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Apêndice 7. Resultados do teste *Wilcoxon* na comparação dos valores médios de ASPECTS pré e pós-terapêutica

	N	Ordens		Estatística de teste		
		Média das ordens	Soma das ordens	Z	p	
Pós-ASPECTS Pré-ASPECTS	Ordens negativas	11 ^a	6,00	66,00	-2,955	0,003*
	Ordens positivas	0 ^b	0,00	0,00		
	Empates	6 ^c				
	Total	17				

Legenda: a. Pós-ASPECTS < Pré-ASPECTS; b. Pós-ASPECTS > Pré-ASPECTS; c. Pós-ASPECTS = Pré-ASPECTS; * Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%.

Apêndice 8. Resultados do teste *Friedman* para comparação dos valores médios de *core* avaliados para diferentes valores de CBV

	Ordens	Estatística de teste			Comparações múltiplas de <i>Friedman</i>
	Média das ordens	<i>Chi-Square</i>	df	<i>p</i>	
<i>Core</i> (10CBF)	1,00	34 000	2	0,000*	<i>Core</i> (10CBF) ¹ <i>Core</i> (20CBF) ($p=0,011$)
<i>Core</i> (20CBF)	2,00				<i>Core</i> (10CBF) ¹ <i>Core</i> (30CBF) ($p=0,000$)
<i>Core</i> (30CBF)	3,00				<i>Core</i> (20CBF) ¹ <i>Core</i> (30CBF) ($p=0,011$)

Legenda: * Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%.

Apêndice 9. Resultados do teste *Friedman* para comparação dos valores médios de *penumbra* avaliados segundo diferentes valores de CBF

	Ordens	Estatística de teste			Comparações múltiplas de <i>Friedman</i>
	Média das ordens	<i>Chi-Square</i>	df	<i>P</i>	
<i>Penumbra</i> (10CBF)	3,00	34 000	2	0,000*	<i>Penumbra</i> (10CBF) ¹ <i>Penumbra</i> (20CBF) ($p=0,011$)
<i>Penumbra</i> (20CBF)	2,00				<i>Penumbra</i> (10CBF) ¹ <i>Penumbra</i> (30CBF) ($p=0,000$)
<i>Penumbra</i> (30CBF)	1,00				<i>Penumbra</i> (20CBF) ¹ <i>Penumbra</i> (30CBF) ($p=0,011$)

Legenda: * Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%.