



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
PESQUISA CLÍNICA

Debora Mesojedovas Santos

PROPOSTA DE MODELO CONCEITUAL DE ALGORITMO MULTIMODAL PARA
APLICAÇÃO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO RASTREAMENTO DE SINAIS
NEURORADIOLÓGICOS CEREBRAIS DE LIPOFUSCINOSE CEROIDE
NEURONAL TIPO 2 EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Porto Alegre
2023



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



Debora Mesojedovas Santos

**PROPOSTA DE MODELO CONCEITUAL DE ALGORITMO MULTIMODAL PARA
APLICAÇÃO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO RASTREAMENTO DE SINAIS
NEURORADIOLÓGICOS CEREBRAIS DE LIPOFUSCINOSE CEROIDE
NEURONAL TIPO 2 EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Ursula da Silveira Matte

Porto Alegre
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Mesojedovas Santos, Debora
PROPOSTA DE MODELO CONCEITUAL DE ALGORITMO
MULTIMODAL PARA APLICAÇÃO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO
RASTEAMENTO DE SINAIS NEURO RADIOLÓGICOS CEREBRAIS DE
LIPOFUSCINOSE CERÓIDE NEURONAL TIPO 2 EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA / Debora Mesojedovas Santos. --
2022.
100 f.
Orientadora: Ursula da Silveira Matte.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa
Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Inteligência artificial. 2. Doenças raras. 3.
Lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2. 4. CLN2. 5.
Ressonância magnética nuclear. I. da Silveira Matte,
Ursula, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus, o dono de toda a ciência, por ter me sustentado até aqui.

Ao meu amado esposo, pela perseverança, amor e dedicação em caminharmos juntos em mais essa missão.

Aos meus amados pais, meus melhores orientadores, que me incentivaram a nunca parar de estudar.

À minha orientadora, Profa. Dra. Ursula da Silveira Matte, que com sua dedicação às doenças raras, inteligência e humildade, aceitou nortear-me neste projeto.

À querida Profa. Dra. Regina El Dib (*in memoriam*), por compartilhar comigo seu conhecimento em epidemiologia clínica e medicina baseada em evidências para aprimorar este trabalho.

À equipe de Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por oferecer aos seus alunos formação qualificada para atuação profissional e acadêmica em projetos de pesquisa clínica.

Por fim, a todos os pacientes que ainda não receberam o diagnóstico de CLN2. Que em breve este projeto passe de um modelo conceitual a um produto real para otimização de sua jornada clínica.

“Para ter sabedoria, é preciso primeiro pagar o seu preço. Use tudo o que você tem para conseguir o conhecimento. Ame a sabedoria, e ela o tornará importante; abrace-a e você será respeitado.”

Provérbios 4:7-8, NTLH. Bíblia Sagrada.

RESUMO

A lipofuscinose neuronal ceróide tipo 2 (CLN2) é uma doença neuropediátrica rara, de rápida evolução e que, se não tratada precocemente, leva ao estado vegetativo crônico persistente aos 8-10 anos de idade. Logo, seu diagnóstico precoce é fundamental para um melhor prognóstico do paciente. A suspeita clínica da CLN2 pode ser inicialmente investigada por uma série de exames, incluindo a ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral, que pode ter seu tempo de análise otimizado por meio da inteligência artificial (IA). Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura com meta-análise para conhecer e pontuar matematicamente os sinais clínicos e neuroradiológicos mais frequentes na CLN2 e, com isso, construir um modelo conceitual de algoritmo multimodal que usará IA no rastreamento de sinais neuroradiológicos cerebrais da doença em imagens de RMN. 68 estudos únicos incluídos na revisão sistemática reportaram desfechos de 1.071 pacientes. Destes estudos, 33 foram meta-analisados (n=930 pacientes). Os achados neuroradiológicos mais frequentes foram: diminuição hipocampal (fenótipo típico), com proporção agrupada de 84% (Intervalo de confiança, IC, 95% 0.70-0.92; I²=76%, p<0.01; 19 estudos; n= 355), atrofia cerebelar, com proporção agrupada de 84% (IC 95% 0.70-0.92; I²=76%, p<0.01; 19 estudos; n= 355) e atrofia cortical, com proporção agrupada de 77% (IC 95% 0.58-0.89; I²=78%, p<0.01; 21 estudos; n=407). Os desfechos clínicos mais frequentes foram: epilepsia/convulsão, com proporção agrupada de 80% (IC 95% 0.70-0.88; I²=81%, p<0.01; 29 estudos; n=828), mioclonia, com proporção agrupada de 70% (IC 95% 0.40-0.89; I²=80%, p<0.01; n=160) e ataxia, com proporção agrupada de 59% (IC 95% 0.37-0.78; I²=79%, p<0.01; 14 estudos; n=264). O algoritmo multimodal foi conceituado e poderá ser testado com mínimo de 30 imagens. Também foi elaborado um plano de aplicabilidade que propõe a aplicação do modelo conceitual no sistema público de saúde no Brasil, visando o encurtamento da jornada diagnóstica do paciente com CLN2.

Palavras-chave: Inteligência artificial. Doença rara. Lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2). Ressonância magnética nuclear (RMN).

ABSTRACT

Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) is a rare and rapidly progressing pediatric brain disorder that, if not treated early, leads to a persistent chronic vegetative state at 8-10 years of age. Therefore, its early diagnosis is fundamental for a better patient prognosis. The clinical suspicion of CLN2 can be initially investigated by a series of exams, including magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, whose analysis time can be optimized through artificial intelligence (IA). To this end, a systematic review with meta-analysis of the literature was carried out to know and mathematically score the most frequent clinical and neuroradiological signs in CLN2 and, with that, build a conceptual model of a multimodal algorithm that will use AI to track neuroradiological signs brains of the disease on MRI images. 68 unique studies included in the systematic review reported outcomes for 1071 patients. Of these studies, 33 were meta-analyzed (n=930 patients). The most frequent neuroradiological findings were: reduced hippocampal volume (typical phenotype), with a pooled proportion of 84% (95% confidence interval, CI, 0.70-0.92; I²=76%, p<0.01; 19 studies; n=355), cerebellar atrophy, with a pooled proportion of 84% (95% CI 0.70-0.92; I²=76%, p<0.01; 19 studies; n= 355) and cortical atrophy, with a pooled proportion of 77% (95% CI 0.58- 0.89; I²=78%, p<0.01; 21 studies; n=407). The most frequent clinical outcomes were epilepsy/seizure, with a pooled proportion of 80% (95% CI 0.70-0.88; I²=81%, p<0.01; 29 studies; n=828), myoclonus, with a pooled proportion of 70% (95% CI 0.40-0.89; I²=80%, p<0.01; n=160) and ataxia, with a pooled proportion of 59% (95% CI 0.37-0.78; I²=79%, p<0.01; 14 studies; n=264). The multimodal algorithm was conceptualized and can be tested with a minimum of 30 images. A usability plan was also prepared that proposes the application of the conceptual model in the public health system in Brazil, aiming at shortening the diagnostic journey of the patient with CLN2.

Keywords: Artificial intelligence. Rare disease. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. CLN2. Magnetic resonance imaging (MRI)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM – Algoritmo multimodal

CLN2 – Lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2

DL – *Deep learning*

DR – Doença rara

IA – Inteligência artificial

LB – Levantamento bibliográfico

ML – *Machine learning*

RMN – Ressonância magnética nuclear

RSL – Revisão sistemática da literatura

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura do trabalho	16
Figura 2 – Tipos de aprendizado de máquina e seus principais algoritmos	20
Figura 3 – Rede neural simples e Rede neural profunda (DL)	21
Figura 4 – Tipos de redes neurais artificiais	22
Figura 5 – Fluxo de trabalho para desenvolvimento de modelos usando aprendizagem profunda de máquina	22
Figura 6 – Fluxograma descrevendo as etapas de revisão bibliográfica	30
Figura 7 – Diagrama PRISMA	36
Figura 8 – Distribuição geográfica dos pacientes reportados nos estudos incluídos na revisão sistemática	38
Figura 9 – Sequência de RMN reportadas por desfecho	39
Figura 10 – Painel de meta-análise proporcional: desfechos neuroradiológicos cerebrais de pacientes com CLN2	43
Figura 11 – Painel de meta-análise: desfechos clínicos	51
Figura 12 - Prevalência dos desfechos encontrados na meta-análise em relação à idade média mínima de ocorrência dos eventos	55
Figura 13 – Modelo de análise das imagens de RMN: passo a passo	60
Figura 14 – Modelo conceitual do produto	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes	38
Tabela 2 – Pesos para desfechos e idade	56
Tabela 3 – Pontuação do grupo de desfechos: sinais neuroradiológicos.....	57
Tabela 4 – Pontuação do grupo de desfechos: marcadores clínicos	57
Tabela 5 – Pontuação das séries de idades.....	58
Tabela 6 – Pontuação da estratificação de suspeita de CLN2.....	59

SUMÁRIO

RESUMO.....	19
ABSTRACT.....	20
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	21
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	22
LISTA DE TABELAS	23
SUMÁRIO	24
1 INTRODUÇÃO	15
2 ESTRUTURA DO TRABALHO	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 A DOENÇA CLN2.....	17
3.1.1 Definição e diagnóstico	17
3.1.2 Principais achados morfológicos cerebrais da CLN2.....	18
3.2 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM SAÚDE.....	19
3.2.1 Conceitos principais	19
3.2.2 Inteligência artificial em neuroimagem.....	23
3.2.3 Inteligência artificial aplicada à análise neuroradiológica em doenças raras	24
3.3 PESQUISA CLÍNICA E A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL	25
4 JUSTIFICATIVA DA PROPOSTA.....	26
5 OBJETIVOS	28
5.1 OBJETIVO GERAL.....	28
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
6 MATERIAIS E MÉTODOS	29
6.1 DELINEAMENTO, ASPECTOS ÉTICOS E CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS	29
6.2 REVISÃO DA LITERATURA CLN2	29
6.2.1 Revisão sistemática: decisão metodológica.....	30
6.2.2 Extração dos dados e meta-análise	30

6.3	DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO.....	31
6.3.1	Entrada de dados (<i>input</i>)	31
6.3.2	Análise de dados	32
6.3.3	Saída de dados (<i>output</i>)	33
6.4	PLANO DE APLICABILIDADE	34
7	RESULTADOS	34
7.1	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA: ACHADOS NEURORADIOLÓGICOS CEREBRAIS E ACHADOS CLÍNICOS	35
7.1.1	Base de dados, pesquisa e seleção dos estudos	35
7.1.2	Característica dos estudos	37
7.1.3	Perfil populacional	37
7.1.4	Avaliação do risco de viés	39
7.1.5	Resultados da meta-análise	39
7.1.5.1	Meta-análise de achados neuroradiológicos cerebrais.....	39
7.1.5.1.1	<i>Atrofia cerebelar</i>	40
7.1.5.1.2	<i>Atrofia cortical/cerebral</i>	40
7.1.5.1.3	<i>Hiperintensidade da substância branca periventricular</i>	41
7.1.5.1.4	<i>Hiperintensidade da substância branca central ou geral</i>	41
7.1.5.1.5	<i>Diminuição hipocampal</i>	42
7.1.5.1.6	<i>Afilamento do corpo caloso</i>	42
7.1.5.1.7	<i>Hipointensidade talâmica</i>	42
7.1.5.2	Meta-análise de achados clínicos.....	45
7.1.5.2.1	<i>Epilepsia/Convulsão</i>	45
7.1.5.2.2	<i>Mioclonia</i>	45
7.1.5.2.3	<i>Ataxia</i>	46
7.1.5.2.4	<i>Declínio cognitivo /demência</i>	46
7.1.5.2.5	<i>Outros distúrbios de movimento (tremores, distonia, parkinsonismo, espasticidade, coreia – exceto mioclonia)</i>	47

7.1.5.2.6	<i>Atraso, distúrbio ou declínio na linguagem</i>	48
7.1.5.2.7	<i>Declínio visual</i>	48
7.1.5.2.8	<i>Declínio motor</i>	49
7.1.5.2.9	<i>Comportamento anormal</i>	49
7.1.5.2.10	<i>Outros desfechos de interesse: Mortalidade</i>	50
7.1.5.3	Progressão da doença ao longo do tempo e prevalência dos desfechos.....	54
7.1.5.4	Investigação de heterogeneidade: meta-regressão.....	56
7.2	DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO	56
7.2.1	Elaboração dos pesos e pontuação do algoritmo para análise de dados 56	
7.2.2	Interpretação dos resultados da análise de dados pelo algoritmo	58
7.2.3	Modelo de análise das imagens de RMN	59
7.2.4	Resultado do cálculo amostral	60
8	Discussão	61
9	Produtos da dissertação	64
9.1	Produto 1: Modelo conceitual	65
9.2	Produto 2: Plano de aplicabilidade	66
9.3	Produto 3: Publicação científica	66
9.4	Utilidade do produto.....	67
9.5	Inserção social.....	67
10	Considerações finais	68
11	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICES	73
	Anexo 1 - Protocolo Revisão Sistemática da Literatura	73
	Anexo 2 – Tabela de estudos incluídos na Revisão Sistemática da Literatura .	83
	Anexo 3 – Avaliação do risco de viés	88
	Anexo 4 – Meta-regressão	88
	Anexo 5 – Modelo conceitual (MS Excel®)	94
	Anexo 6 – Plano de aplicabilidade do produto	95

Anexo 7 – Esboço da publicação científica (artigo de revisão sistemática com meta-análise)	100
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

1 INTRODUÇÃO

O Ministério da Saúde define Doença Rara (DR) como aquela que afeta até 65/100 mil indivíduos. Muitas são caracterizadas por um largo espectro de sinais e sintomas relativamente frequentes e que podem se assemelhar a doenças comuns, dificultando o seu diagnóstico (IRIART *et al.*, 2019).

Uma das doenças raras de difícil diagnóstico é a lipofuscinose neuronal ceroide tipo 2 (CLN2), caracterizada pela deficiência ou ausência da enzima lisossomal tripeptidil-peptidase 1 (TPP1) devido a mutações genéticas do gene *CLN2* ou *TPP1*. A ausência ou redução da atividade dessa enzima resulta em acúmulo de lipofuscina ceroide em diversos tecidos, principalmente no cérebro, fazendo com que a CLN2 seja caracterizada como uma doença grave, de rápida evolução neurodegenerativa e fatal. A CLN2 pode ser inicialmente investigada por uma série de exames, incluindo a ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral. Porém, nem todos os achados neuro anatômicos da CLN2 são patognomônicos; logo, o seu diagnóstico exige uma investigação holística baseada principalmente em domínios clínicos, genéticos e neurológicos, o que torna a jornada diagnóstica desses pacientes ainda mais complexa (MOLE *et al.*, 2021; NITA; MOLE; MINASSIAN, 2016; WILLIAMS *et al.*, 2017).

O diagnóstico precoce de doenças neurológicas, como a CLN2, pode ser acelerado com o avanço de novas tecnologias em saúde para análise rápida e assertiva no campo da neuroimagem em associação com informações clínicas do paciente. Uma das tecnologias mais emergentes neste campo é a inteligência artificial (IA), um ramo da ciência da computação que estuda e elabora algoritmos matemáticos inteligentes aptos a simular a capacidade humana de raciocínio, percepção e tomada de decisões (DUONG; RAUSCHECKER; MOHAN, 2020). Para análise de exame de imagens, tais algoritmos são desenvolvidos em diferentes camadas de complexidade computacional, cujos conceitos serão apresentados ao longo deste trabalho, e podem ser alimentados, treinados e aprimorados com múltiplos parâmetros (algoritmos multimodais) (DUONG; RAUSCHECKER; MOHAN,

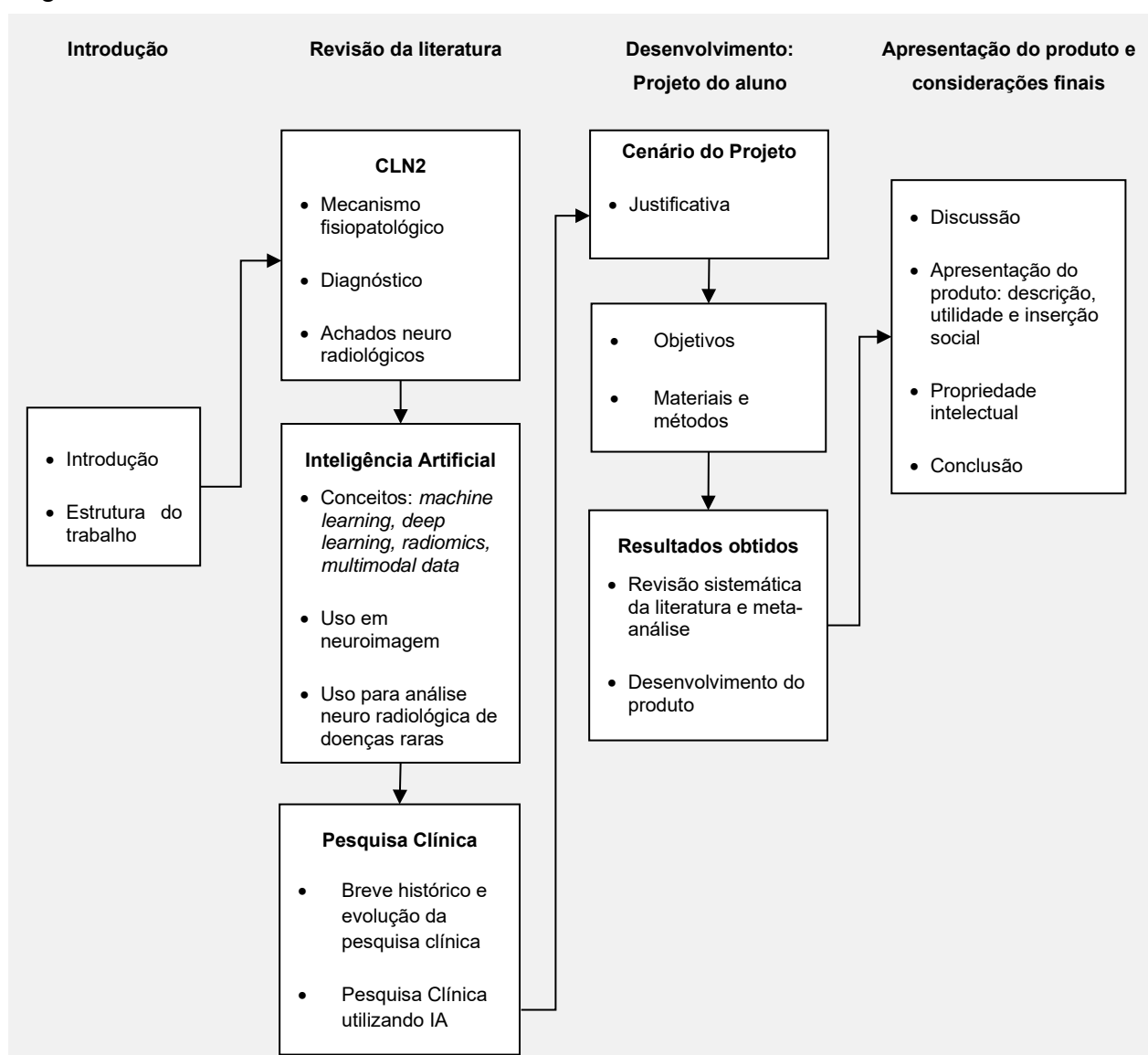
2020) que podem afunilar uma hipótese diagnóstica em caso de suspeita de CLN2, por exemplo.

É neste contexto que o presente trabalho propõe a elaboração de um modelo conceitual de algoritmo multimodal (AM) utilizando IA para rastreamento dos sinais neuroradiológicos da CLN2 e, potencialmente, contribuir com o diagnóstico precoce da doença.

2 ESTRUTURA DO TRABALHO

A estrutura do presente trabalho é representada a seguir (Figura 1):

Figura 1 – Estrutura do trabalho



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A DOENÇA CLN2

3.1.1 Definição e diagnóstico

A lipofuscinose neuronal ceroide tipo 2 (CLN2) é uma doença rara, genética neurodegenerativa, com herança autossômica recessiva, causada por alguma das mais de 131 mutações reconhecidas do gene CLN2 ou *TPP1*. Sua incidência global é estimada em 6-8 casos para cada 100 mil nascimentos. A CLN2 está incluída no grupo das lipofuscinoses, um conjunto de 14 doenças que se caracterizam pelo depósito de lipofuscina ceroide em diversos tecidos, como a retina, o sistema nervoso e a pele (MOLE *et al.*, 2021). As lipofuscinoses são, em conjunto, a principal causa de demência infantil no mundo (DEM-CHILD INTERNATIONAL NCL REGISTRY, [s. d.]). A alteração genética da CLN2 tem como fenótipo bioquímico a deficiência da enzima lisossomal tripeptil-peptidase 1 (TPP1), cuja atividade reduzida ou nula resulta em acúmulo de lipofuscina ceroide nos lisossomos, levando à degeneração e morte neuronal (MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA *et al.*, 2021). O pico de expressão da TPP1 ocorre aos 2–4 anos de idade, quando o início dos sinais e sintomas da lipofuscinose ceroide neuronal infantil tardia normalmente se manifestam em seu fenótipo infantil tardio clássico (“fenótipo típico”) (MOLE *et al.*, 2021), porém algumas mutações patogênicas no gene *TPP1* resultam em fenótipo de início tardio e curso mais prolongado (“fenótipo atípico”), com um número restrito de pacientes reportados na literatura médica (ELLEDER *et al.*, 2008; KOHAN *et al.*, 2009; LOURENÇO *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas da CLN2 incluem a presença de sintomas neurológicos de intensidade leve inicialmente, como atraso na aquisição da linguagem verbal, mas evolui rapidamente com sintomas mais graves. O maior estudo de história natural de CLN2 (n=140) (NICKEL *et al.*, 2018) descreve que, em sua forma típica, a doença se manifesta aos 2-3 anos de idade com sinais de atraso de linguagem, ataxias, e epilepsia, cuja principal característica é a presença de crises

mioclônicas e que rapidamente evolui para formas de difícil controle e resistente aos fármacos antiepilépticos habituais. Em seguida os sinais de degeneração do sistema nervoso central vão se tornando clinicamente evidentes através da regressão da linguagem, dos marcos do desenvolvimento psicomotor, regressão cognitiva e os sintomas motores. Esses últimos apresentam grande variabilidade clínica e englobam sinais e sintomas cerebelares e extrapiramidais cuja gravidade aumenta no decorrer do tempo e que, por fim, levam a criança ao estado vegetativo crônico persistente aos 8-10 anos de idade. No entanto, embora Nickel e colaboradores (NICKEL *et al.*, 2018) tenham publicado o maior conjunto de dados de história natural da CLN2 até a presente data, ainda existe uma lacuna na literatura médica em reunir todas as evidências científicas em torno das apresentações clínicas (sinais e sintomas) e os achados neuroradiológicos primários da CLN2 em âmbito global, fora dos estudos de registro da doença, e englobando os fenótipos típico e atípico.

O padrão ouro recomendado para diagnóstico laboratorial da CLN2 é a demonstração bioquímica da atividade da enzima TPP1 deficiente em leucócitos, fibroblastos ou em sangue coletado em papel filtro em conjunto com a identificação de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene *TPP1 / CLN2* (FIETZ *et al.*, 2016). Tais exames requerem equipamentos de alto custo e pessoal especializado, disponível em poucos centros. O acesso limitado a recursos laboratoriais em vários países pode levar a uma jornada diagnóstica complexa ao paciente com CLN2, causando atrasos no seu manejo clínico e no correto acompanhamento multidisciplinar (WILLIAMS *et al.*, 2017).

3.1.2 Principais achados morfológicos cerebrais da CLN2

A suspeita clínica da CLN2 pode ser inicialmente investigada por uma série de exames, incluindo a ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral, que vem sendo cada vez mais usada como uma ferramenta auxiliar no diagnóstico precoce de vários distúrbios neurodegenerativos, incluindo as lipofuscinoses (BISWAS *et al.*, 2020). À medida que o conhecimento sobre a CLN2 e seu diagnóstico aumenta na comunidade científica, mais estudos vêm sendo evidenciados na literatura sobre as características radiológicas cerebrais sugestivas e associadas aos primeiros sinais da doença, como atrofia cerebral, atrofia cerebelar progressiva e alterações da substância branca periventricular (SPECCHIO *et al.*, 2017). Outras características

notadas por meio da RMN reportadas na literatura médica incluem ventriculomegalia leve ou moderada, afilamento do tronco cerebral e corpo caloso, diminuição da clareza da estrutura interna do hipocampo, hipointensidade talâmica e hiperintensidade linear da substância branca central (AYDIN *et al.*, 2020). Embora tais características sejam sugestivas, elas não são exclusivas para CLN2 e podem estar associadas a outros tipos de lipofuscinose (AUTTI RAININKO S L VANHANEN P SANTAVUORI *et al.*, 1996). Um estudo conduzido por Dozières-Puyravel e colaboradores (DOZIÈRES-PUYRAVEL *et al.*, 2020) em 20 pacientes com lipofuscinose identificou atrofia cerebelar e cerebral na primeira RMN em pacientes com CLN1, CLN2 e CLN6. Este estudo também relata a ocorrência de atrofia cerebelar na primeira RMN em pacientes com CLN7 e CLN11. No entanto, quando considerado juntamente com outros sinais clínicos, o uso da RMN pode fornecer pistas importantes no diagnóstico precoce da CLN2 (DOZIÈRES-PUYRAVEL *et al.*, 2020; SANTAVUORI; VANHANEN; AUTTI, 2001).

3.2 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM SAÚDE

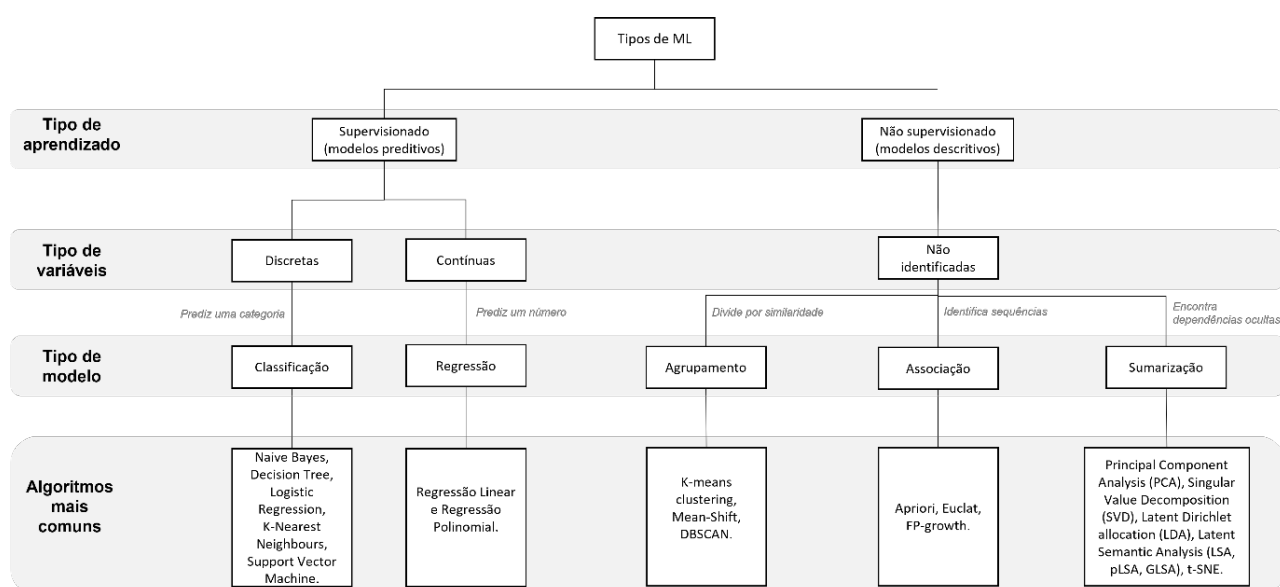
3.2.1 Conceitos principais

O diagnóstico precoce de doenças neurológicas, como a CLN2, pode ser acelerado com o avanço de novas tecnologias em saúde para análise rápida e assertiva no campo da neuroimagem. Uma das tecnologias mais emergentes neste campo é a IA (RAUSCHECKER, Andreas M. *et al.*, 2020). A seguir, são introduzidas a definição de IA e seus principais conceitos.

A concepção geral de IA foi introduzida pela primeira vez em 1956 pelo cientista da computação John McCarthy, onde máquinas no futuro teriam tecnologia potencial para serem consideradas inteligentes através de sistemas de aprendizagem complexos e repetitivos introduzidos por seres humanos (PATEL *et al.*, 2019). Atualmente o conceito fundamental de IA é baseado no "aprendizado de máquina" (*machine learning*, ML), uma forma de inteligência computacional compilada por uma sequência de operações matemáticas complexas chamada de *algoritmo*, que orientam o funcionamento de um software de IA (SARKER, 2021). O

algoritmo de IA busca decifrar problemas críticos que incluem percepção visual, reconhecimento de fala e tomada de decisão, sendo cada vez mais empregados na medicina moderna (PEDERSEN *et al.*, 2020). No ML existem diversos tipos de algoritmo, cuja escolha correta a ser utilizada no modelo de IA dependerá do tipo de aprendizado a ser fornecido à máquina (supervisionado ou não) e na finalidade de investigação do algoritmo (predição ou descrição dos dados), com modelos estatísticos específicos para cada finalidade (SARKER, 2021), (Figura 2).

Figura 2 – Tipos de aprendizado de máquina e seus principais algoritmos

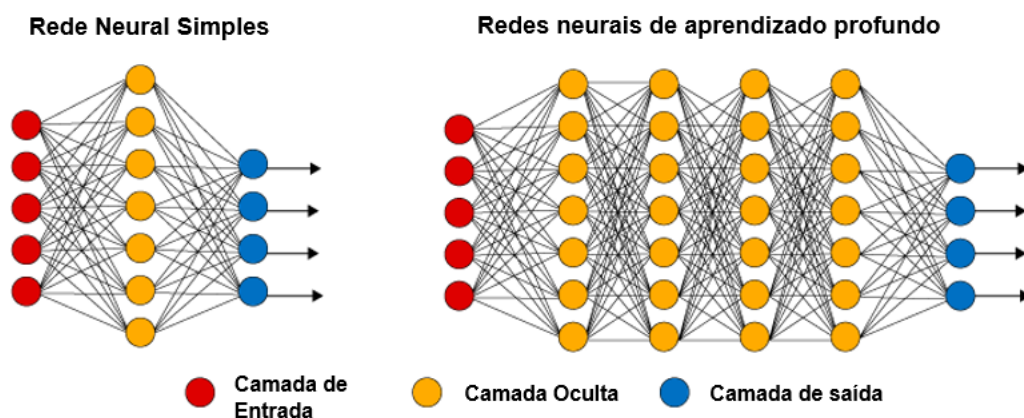


Adaptado de (SARKER, 2021).

Da mesma forma, o "aprendizado profundo" (*deep learning, DL*) é descrito como uma classe de redes neurais artificiais (*artificial neural networks*) dentro do conceito de "aprendizagem de máquina" que, em diferentes camadas, memorizam e associam diversas variáveis ao mesmo tempo em frações de segundos, de forma supervisionada ou não supervisionada (MALEKI *et al.*, 2020). Em resumo, as redes neurais artificiais utilizam métodos de DL com capacidade de reconhecimento de padrões complexos ou numerosos e com função de aprendizado dentro da própria rede neural computacional, com pesos (valores matemáticos) diferentes nas arestas das redes (Figura 3). A informação a ser processada pela rede neural é passada através de cada camada, com a saída da camada anterior fornecendo entrada para a próxima camada. A primeira camada em uma rede é chamada de camada de entrada, enquanto a última é chamada de camada de saída. Todas as camadas entre

as duas são referidas como camadas ocultas, e seu número define o quão profunda e complexa será a rede neural (Figura 3).

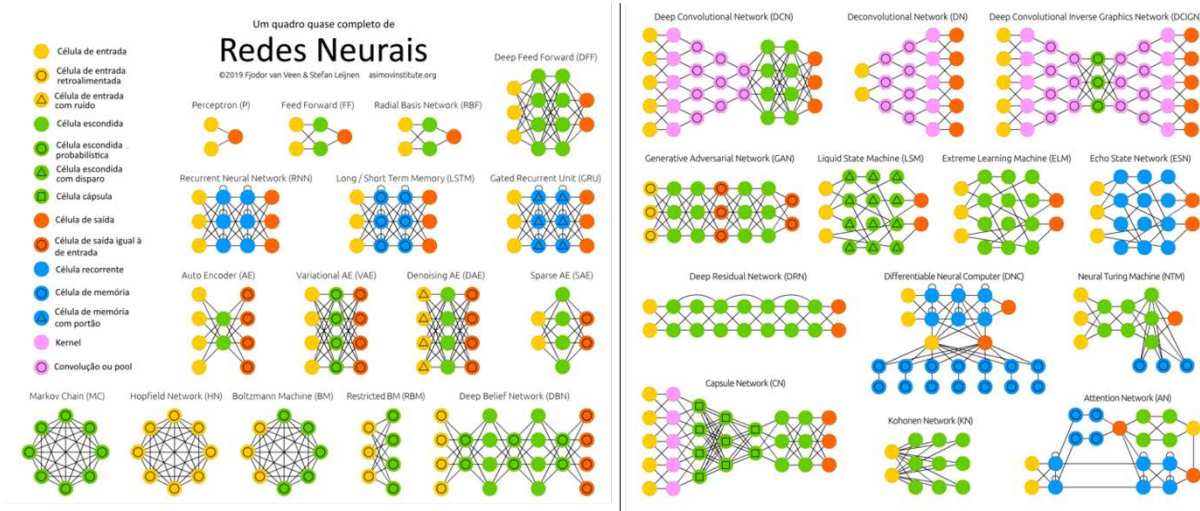
Figura 3 – Rede neural simples e Rede neural profunda (DL)



Adaptado de (LETOURNEAU-GUILLON *et al.*, 2020).

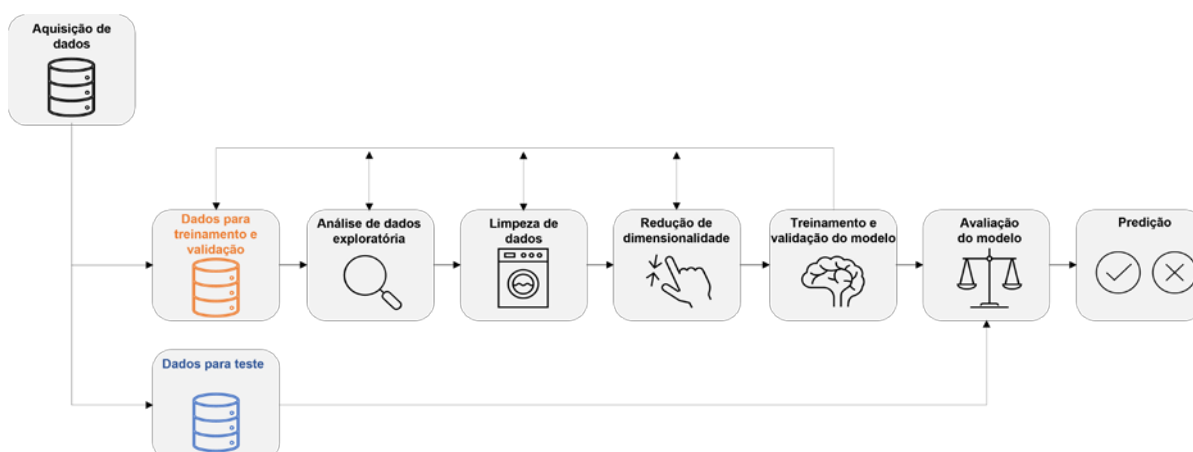
Cada camada é tipicamente um algoritmo simples e uniforme contendo um tipo de função de ativação. No DL existem vários tipos de redes neurais (Figura 4), sendo que a multicamada *perceptron* (*multilayer perceptron, MP*), redes neurais recorrentes (*recurrent neural networks, RNN*) e as redes neurais convolucionais (*convolutional neural networks, CNN*) estão entre as abordagens de aprendizado profundo mais usadas, e todas elas são processadas basicamente em 4 passos sequenciais: (i) entrada de valores, (ii) aplicação de valor de peso para cada valor de entrada, (iii) processamento e (iv) resultado (LE *et al.*, 2020; LETOURNEAU-GUILLON *et al.*, 2020; MALEKI *et al.*, 2020; VAN VEEN, F; LEIJNEN, 2019).

Figura 4 – Tipos de redes neurais artificiais



Embora o processo de desenvolvimento de um algoritmo usando DL se concentre no treinamento e avaliação do modelo, existem outros passos essenciais para o desenvolvimento de um protótipo de IA de alta precisão. A Figura 5 mostra um fluxo de trabalho detalhando os passos essenciais no desenvolvimento de tais modelos usando DL.

Figura 5 – Fluxo de trabalho para desenvolvimento de modelos usando aprendizagem profunda de máquina



Fonte: Adaptado de (MALEKI *et al.*, 2020). O desenvolvimento do modelo proposto é um processo iterativo. Um conjunto de dados é dividido em 2 conjuntos: dados para treinamento & validação e dados para teste. O primeiro é usado para ensinar e autenticar o modelo, e o conjunto de teste é usado para avaliação do modelo. Para fornecer uma estimativa imparcial de possíveis erros

do algoritmo, o conjunto de teste é reservado e não é usado durante o desenvolvimento do modelo. Este conjunto de teste deve ser usado apenas uma vez na etapa de avaliação do modelo.

3.2.2 Inteligência artificial em neuroimagem

No campo da neuroimagem, a IA traz também um conceito bastante recente na medicina, a “radiômica” (*radiomics*), uma abordagem de DL quantitativa da medicina de imagem que utiliza distribuição espacial de intensidades de sinal como padrões de entropia e outros dados que não são perceptíveis ao olho humano (MAYERHOEFER *et al.*, 2020). A radiômica parte do pressuposto que as imagens médicas digitais contêm informações imperceptíveis a olho nu e que precisam ser quantitativamente extraídas por métodos de DL para melhor refletirem as propriedades da região anatômica (ou do tecido) com o objetivo de encontrar padrões e correlações que possam associar as imagens a outros indicadores clínicos, auxiliando, assim, os especialistas nas tomadas de decisão (WAGNER *et al.*, 2021). É importante lembrar que no campo de estudo da IA em neuroimagem, o ML, DL e radiômica não são entidades separadas, mas estão intrinsecamente entrelaçadas.

No contexto específico dos exames de RMN, o sucesso do DL na radiômica é atribuído à sua capacidade de diferenciar a morfologia geral do cérebro e suas texturas de uma forma orientada por dados. Estes podem lidar com diferentes características heterogêneas, desde a complexidade anatômica e aparência do tecido cerebral, como em protocolos de aquisição de imagens em diferentes máquinas de RMN e sua heterogeneidade neuropatológica (MOSTAPHA; STYNER, 2019). Ressaltam-se as imagens pediátricas nas quais a diferenciação morfológica depende da idade do paciente e consequente fase de maturação anatômica-cerebral (DUONG; RAUSCHECKER; MOHAN, 2020). Com o advento do DL, muitos métodos têm sido propostos para melhorar a análise de imagens de RMN cerebrais de pacientes pediátricos com o objetivo de diferenciar estruturas anatômicas normais de sinais radiológicos sugestivos para doenças neurológicas de urgência diagnóstica, como a CLN2.

Adicionalmente, a análise de imagens de RMN cerebrais utilizando o DL pode ser aprimorada e complementada com parâmetros adicionais (modelos de IA

multimodais), tais como dados de caracterização clínica dos pacientes, dados genéticos, exames neuropsicológicos, entre outros (OGNJANOVIC, 2020-; RAVI *et al.*, 2017). Os modelos de IA multimodais são os que mais se aproximam do modelo de avaliação da prática clínica, uma vez que os especialistas no cuidado ao paciente raramente tomam decisões baseadas unicamente na análise de exames de imagem, mas seguem sua conduta baseada em uma visão holística do quadro clínico do paciente. Por essa razão, os modelos de IA baseados unicamente em análise de imagens médicas (modalidade única, *single modal*) tendem a cair em desuso com o tempo (ACOSTA *et al.*, 2022).

3.2.3 Inteligência artificial aplicada à análise neuroradiológica em doenças raras

Em 2018, Wang e colaboradores publicaram os resultados do primeiro algoritmo multimodal desenvolvido em sua Instituição (Hospital de Guangzhou, China) que combinou informações clínicas, imagens de RNM e achados de exames de eletroencefalograma para detecção automática de marcadores de diagnóstico diferencial em crianças com epilepsia generalizada idiopática que apresentavam crises tônico-clônicas generalizadas (WANG *et al.*, 2018). Na sequência, em 2020 nos Estados Unidos, Rauschecker e colaboradores desenvolveram um sistema de inteligência artificial que, utilizando algoritmo Bayseano, extraiu de imagens de RNM as principais características cérebro-morfológicas de 19 doenças neurológicas raras e não raras de 86 pacientes e calculou as probabilidades do sistema identificar doenças de diagnósticos diferenciais, tendo resultados muito próximos à precisão dos neuro radiologistas (RAUSCHECKER, Andreas M *et al.*, 2020). No mesmo sentido, investigadores do *TACERN Study Group*, um grupo internacional de investigadores dedicados a uma doença neurológica rara chamada Complexo de Esclerose Tuberosa, desenvolveu e testou um algoritmo de IA usando redes neurais convolucionais para detectar automaticamente tubérculos corticais em imagens de RNM cerebrais de 119 pacientes com a doença. Com resultados maiores de 94% nos parâmetros diagnósticos de especificidade, sensibilidade, predição positiva e negativa, o grupo de estudo gerou um aplicativo autônomo de acesso aberto à toda comunidade médica (FERNÁNDEZ *et al.*, 2020). Recentemente, em 2022, Utz e seus pares (UTZ *et al.*, 2022) publicaram os resultados de um estudo que utilizou um

algoritmo de IA para identificar e classificar o grau de atrofia cerebral em uma coorte de pacientes com mutações patogênicas do gene *SPG11* em um grupo de doenças raras chamado paraparesia espástica hereditária, correlacionando tais achados com o perfil neuropsicológico dos 16 pacientes avaliados na pesquisa.

Embora seja crescente o número de evidências científicas sobre a aplicação de IA em diversas áreas de diagnóstico de imagem e neuroimagem, ainda existe uma vasta lacuna na literatura médica sobre o desenvolvimento de modelos específicos de IA para suporte ao rastreo e diagnóstico de doenças e ultrarraras. Destacam-seas de etiologia neurológica como a CLN2, onde existem limitações metodológicas em desenvolver algoritmos assertivos devido à restrições no número de pacientes e imagens de RNM disponíveis para treinamento e validação dos modelos (HASANI *et al.*, 2022).

3.3 PESQUISA CLÍNICA E A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Desde os primeiros relatos históricos sobre a pesquisa clínica em seres humanos registrados no antigo testamento bíblico (Livro de Daniel, 530 a.C., onde conduziu-se um experimento envolvendo a dieta de jovens em atividades militares no tempo do Rei Nabucodonosor), passando pelos tratamentos experimentais do cirurgião Ambroise Paré em soldados feridos em campo de batalha em 1537, pelo primeiro ensaio clínico controlado para o tratamento de escorbuto conduzido por James Lind à bordo de um navio em 1747, e chegando ao primeiro ensaio clínico registrado envolvendo algoritmos computacionais em saúde em 1978 (FOWLER, 1991; GOLDFISCHER, 2021; VAN MELLE, 1978), a Pesquisa Clínica vem evoluindo e aplicando cada vez mais inovações disruptivas em saúde, sendo a IA uma delas.

Diversos ensaios clínicos randomizados vêm sendo realizados utilizando a IA para auxílio no diagnóstico e na tomada de decisão terapêutica em diversas áreas de atuação da medicina, porém nem todos apresentam homogeneidade na apresentação dos métodos de IA utilizados e seus respectivos resultados, assim como na avaliação de risco de viés. Uma revisão sistemática recente examinou o desenho, os padrões de apresentação dos resultados, o risco de viés e as alegações

de 91 ensaios clínicos que comparam o desempenho de algoritmos de aprendizado profundo de diagnóstico para imagens médicas com o de médicos especialistas, sendo que apenas 10 registros eram de ensaios clínicos randomizados utilizando aprendizado profundo de máquina. Dos 81 ensaios clínicos não randomizados identificados, apenas 9 eram prospectivos e apenas 6 foram testados em um ambiente clínico do mundo real (NAGENDRAN *et al.*, 2020). Em complemento à tal revisão, Yin e colaboradores publicaram em 2021 uma outra revisão sistemática com o objetivo de conhecer quantas das soluções de IA em saúde relatadas em ensaios clínicos foram realmente implementadas em mundo real. Dos mais de 50 estudos selecionados, somente 26 apontaram o uso das soluções de IA na rotina clínica médica, indicando que a pesquisa clínica ainda precisa avançar com estudos evidenciando a validação e implementação clínica de soluções de IA no mundo real (YIN; NGIAM; TEO, 2021). Logo, infere-se que toda solução de IA a ser desenvolvida, testada e validada em ambiente de pesquisa clínica necessita ser factível e útil na prática clínica.

É neste contexto que o presente trabalho propõe a elaboração de um produto, um modelo conceitual de algoritmo multimodal (AM) utilizando IA para rastreamento dos sinais neuroradiológicos da CLN2 e, potencialmente, contribuir com o diagnóstico precoce da doença na prática clínica. O algoritmo multimodal deve ser alimentado com informações clínicas do paciente e ter a capacidade de analisar as imagens de RMN utilizando técnicas de DL para diferenciar as estruturas anatômicas cerebrais da CLN2 *versus* de imagens de pacientes sem a doença.

4 JUSTIFICATIVA DA PROPOSTA

A CLN2 geralmente se manifesta com quadro epiléptico e/ou ataxia no período infantil tardio (2 a 4 anos de idade), com atraso no desenvolvimento ou aquisição de linguagem, seguida por demência infantil progressiva, deterioração motora, visual e morte precoce (NICKEL *et al.*, 2018). Os fenótipos atípicos são caracterizados por início tardio e, em alguns casos, expectativa de vida mais longa (LOURENÇO *et al.*, 2021). O diagnóstico precoce é importante para otimizar o atendimento clínico nessa população e melhorar o prognóstico do paciente; no entanto, atualmente, atrasos no diagnóstico são comuns devido ao baixo conhecimento da comunidade científica sobre a doença, sobre sua apresentação

clínica inespecífica e acesso limitado a testes diagnósticos em algumas regiões (WILLIAMS *et al.*, 2017). A jornada diagnóstica do paciente com CLN2 também é complexa (MOLE *et al.*, 2021). Após várias consultas, pacientes com CLN2 podem levar anos para receber o diagnóstico devido a quantidade de doenças a serem consideradas no seu diagnóstico diferencial. Neste contexto, outras doenças neurológicas progressivas com início de 2 a 4 anos de idade devem ser considerados como diagnóstico diferencial de CLN2, incluindo encefalopatias epiléticas, outras doenças de depósito lisossomal, doenças mitocondriais e leucodistrofias. Além disso, se a atividade enzimática da TPP1 é considerada normal, outras variantes mais raras de lipofuscinose como a CLN5, CLN6, CLN7 e CLN8 também devem ser consideradas como diagnóstico diferencial de CLN2 (GARDNER *et al.*, 2019). Além da urgência de diagnóstico para melhoria do prognóstico do paciente com CLN2, da otimização da jornada diagnóstica, do impacto na qualidade de vida dos cuidadores e familiares, também deve ser considerado o impacto econômico do atraso do diagnóstico ao sistema público de saúde (IRIART *et al.*, 2019). O diagnóstico precoce também permite aconselhamento genético oportuno à família. Como muitas doenças raras, a CLN2 pode ser considerada como sub diagnosticada no Brasil onde não se sabe ao certo o número de pacientes identificados. Ao levar em conta a incidência global da doença (6-8 novos casos para cada 100 mil nascimentos) e a taxa de natalidade da população geral brasileira em 2019 (2,8 milhões de nascimentos), presume-se que deveria haver 168 novos diagnósticos de CLN2 somente neste ano no país.

A urgência diagnóstica da CLN2 pode ser imprescindivelmente justificada pela importância do seu tratamento precoce. Dos 14 tipos de lipofuscinoses, apenas um tipo - a CLN2 - tem tratamento disponível. Em 2017 o FDA e EMA aprovaram a primeira e única terapia de reposição enzimática para o tratamento da CLN2 (alfacerliponase, Brineura®, BioMarin Pharmaceutical Inc.), cujos dados de segurança e eficácia demonstraram atenuar a progressão da CLN2 quando comparada a história natural da doença. Estudos clínicos de efetividade do medicamento comprovam melhores desfechos aos pacientes que iniciaram tratamento precoce (JOHNSON *et al.*, 2020). Logo, o diagnóstico também precoce é

fundamental para não retardar o tratamento. No entanto, apesar de impedir a progressão da doença, o tratamento com alfacerliponase não é capaz de reverter as lesões neurológicas já existentes. Com isso, o diagnóstico mais rápido da CLN2 faz com que as crianças afetadas possam ser tratadas no início da doença, antes que a neuro degeneração esteja totalmente instalada. No Brasil, alfacerliponase está aprovado pela Anvisa desde 2018 e foi recentemente incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) para o tratamento da CLN2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Considerando a grave lacuna diagnóstica no país, o seu visível comprometimento neurofisiológico, o desfecho de morte precoce relatados na literatura médica, e, finalmente, a recente disponibilidade de tratamento no SUS, a jornada diagnóstica da CLN2 pode beneficiar-se de um método de triagem automático baseado em análise conjunta das características clínicas dos pacientes com imagens de RMN cerebrais para rastreamento dos sinais radiológicos da doença.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Propor a elaboração de um modelo conceitual de AM para aplicação de IA no rastreamento de sinais neuroradiológicos de CLN2 em imagens de RMN.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar os principais achados radiológicos cerebrais descritivos reportados na literatura médica na população com CLN2.
- Determinar as principais variáveis clínicas descritivas reportadas na literatura médica na população com CLN2.
- Estimar a quantidade de imagens necessárias para construção do algoritmo, considerando os fatores acima.
- Propor plano de aplicabilidade do modelo conceitual no sistema público de saúde no Brasil visando o encurtamento da jornada diagnóstica do paciente com CLN2.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

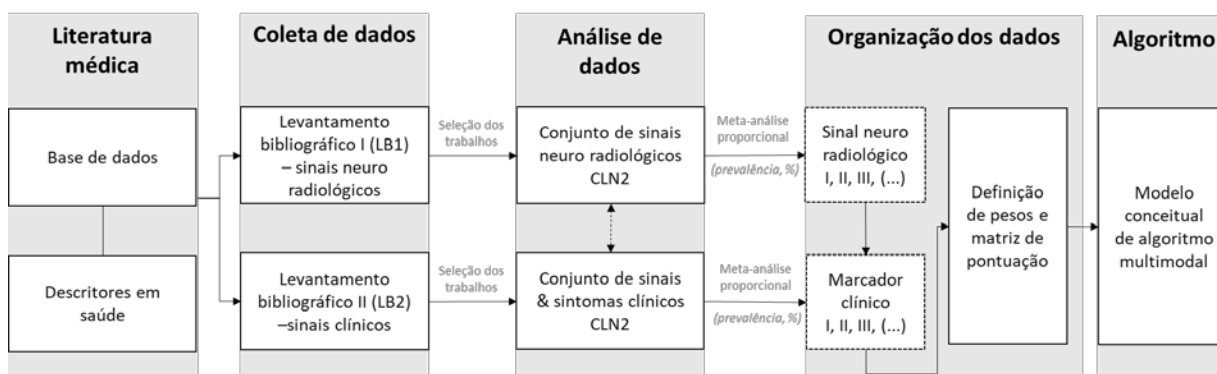
6.1 DELINEAMENTO, ASPECTOS ÉTICOS E CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Realizou-se um projeto de pesquisa teórico dedutivo, baseado em revisão de literatura, para fins acadêmicos não experimentais, e com foco no desenvolvimento de um produto (modelo conceitual de algoritmo). Com isso, nenhuma imagem radiológica ou dados de pacientes foram utilizados para realização do trabalho proposto e, conseqüentemente, nenhum termo de consentimento foi aplicável ao projeto. Logo, a confidencialidade de dados e privacidade dos participantes previstos nas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde n.466/2012 e n.510/2016 não são aplicáveis ao presente projeto. Também, os pesquisadores declararam conhecer os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) e reconheceram que o tratamento de dados pessoais (sensíveis ou não) não são aplicáveis para a execução do presente projeto de pesquisa.

6.2 REVISÃO DA LITERATURA CLN2

Para composição multimodal do algoritmo no modelo conceitual proposto no projeto, inicialmente planejou-se a realização de dois levantamentos bibliográficos (LBs) sequenciais, um para cada parâmetro multimodal que alimenta o algoritmo: primeiros sinais/marcadores neuroradiológicos cerebrais da CLN2 reportados na literatura médica, considerando-se o primeiro exame de RMN realizado no paciente (LB1) e sinais e sintomas clínicos da CLN2 (LB2). Até então, a revisão narrativa da literatura em duas etapas era necessária para determinar e ranquear os principais eventos de cada parâmetro multimodal e, conseqüentemente, conhecer a frequência e magnitude dos desfechos de interesse em cada um dos LBs. Ademais, definir os critérios de inclusão no algoritmo, reduzir sua complexidade de elaboração e aumentar a taxa de assertividade do rastreamento da doença em experimentos futuros. A Figura 6 descreve o processo metodológico de revisão da literatura e como os parâmetros multimodais do algoritmo seriam determinados.

Figura 6 – Fluxograma descrevendo as etapas de revisão bibliográfica



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

6.2.1 Revisão sistemática: decisão metodológica

Logo no início do rastreamento bibliográfico, verificou-se que o método proposto para determinar a frequência e magnitude dos desfechos de interesse dos LBs 1 e 2 seria melhor atendida dentro dos critérios de uma única revisão sistemática da literatura (RSL), e não duas revisões narrativas, com potencial uso de meta-análise proporcional como técnica estatística para combinar dados de múltiplos estudos incluídos. Por isso, decidiu-se seguir a metodologia padrão internacional para revisões sistemáticas (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009) e meta-análises de estudos observacionais em epidemiologia (MOOSE) (STROUP *et al.*, 2000), utilizando meta-análise proporcional como estimativa das prevalências dos desfechos de interesse.

Para correta realização da RSL, elaborou-se e seguiu-se um protocolo de RSL registrado no banco de dados PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob a identificação número ID#344030 (Anexo 1). O protocolo pormenoriza os métodos utilizados para elaboração da pergunta de pesquisa utilizada na RSL, base de dados consultadas, descritores em saúde, critérios de inclusão e exclusão, tipos de estudos investigados, desfechos de interesse, seleção dos estudos, análise estatística e avaliação de risco de viés.

6.2.2 Extração dos dados e meta-análise

As variáveis de interesse de cada um dos LBs foram tabuladas em um formulário de coleta de dados por meio do programa Microsoft Excel® e revisadas por pares. Os ajustes de medidas de tendência central e de dispersão dos estudos

incluídos na meta-análise foram feitos seguindo as recomendações de Wan e colaboradores (WAN *et al.*, 2014). A meta-análise foi realizada utilizando o *RStudio Software* (domínio de livre acesso na internet), considerando o método de variância inversa para elaboração dos gráficos tipo *forest plot*.

Como a CLN2 apresenta curso clínico heterogêneo entre os fenótipos típico e atípico, a meta-análise foi realizada considerando todos os pacientes com o determinado desfecho de interesse e em dois subgrupos, um para cada fenótipo.

Outros detalhes metodológicos para realização da meta-análise, tais como verificação de sensibilidade, avaliação de heterogeneidade e viés de publicação estão detalhados no protocolo de RSL (Anexo 1). Por se tratar de uma doença rara, foram meta-analisados apenas estudos com dez ou mais pacientes com a finalidade de mitigar possível viés de qualidade de evidência científica e evitar erros sistemáticos na dimensão de poder dos estudos na meta-análise em relação aos registros com poucos pacientes (ou seja, foram excluídos da meta-análise relatos de caso e séries de casos com $N < 10$).

6.3 DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO

Para elaboração do modelo conceitual de AM do presente trabalho, considerou-se o princípio matemático de que todo algoritmo é uma sequência de etapas articuladas onde os dados, ou seja, a idade, as informações clínicas (sinais e sintomas) e imagens de RMN do paciente, são (i) alimentados (entrada de dados, *input*), (ii) analisados (processamento de dados) e (iii) deliberados (saída de dados, resultados, *output*) (LE *et al.*, 2020; LETOURNEAU-GUILLON *et al.*, 2020; MALEKI *et al.*, 2020; SARKER, 2021; VAN VEEN, F; LEIJNEN, 2019; WAGNER *et al.*, 2021).

6.3.1 Entrada de dados (*input*)

Para a (i) entrada de dados, os resultados da meta-análise da RSL foram responsáveis por responder quais os principais sinais neuroradiológicos e sinais e sintomas clínicos da CLN2 reportados na literatura médica (prevalência, %), assim como a idade média mínima de aparecimento (ou ocorrência) de cada um deles. Tais

informações foram necessárias para determinar como os sinais e sintomas clínicos, a idade e as imagens de RMN do paciente serão analisados pelo algoritmo no futuro.

6.3.2 Análise de dados

Cada um dos grupos de eventos (sinais neuroradiológicos e desfechos clínicos da CLN2) e idade investigados na meta-análise recebeu um peso diferente no algoritmo. Como o foco do produto é a análise das imagens de RMN usando inteligência artificial, o grupo de desfechos neuroradiológicos recebeu peso analítico maior no algoritmo, seguido dos desfechos clínicos e a idade do paciente. A proporção dos pesos atribuída aos grupos de desfechos e idade foi de decisão arbitrária dos investigadores. Os eventos individuais de cada grupo de desfechos (ex.: epilepsia, atrofia cortical etc.) receberam pontos que foram multiplicados pelo peso de cada grupo de desfechos, conforme o racional abaixo:

Sinais neuroradiológicos: Cada um dos desfechos neuroradiológicos recebeu pontuações diferentes de acordo a frequência ou proporção (prevalência, %) dos eventos de interesse reportados na meta-análise. Logo, sinais neuroradiológicos com a maior prevalência receberam uma pontuação maior no algoritmo. O *software* de AI será ensinado a identificar os sinais neuroradiológicos de CLN2 com uma amostra de imagens de RMN cerebrais de pacientes já identificados com a doença contra imagens de RMN cerebrais de pacientes sem a doença. Para isso, foi feito um cálculo amostral usando a ferramenta online da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB) da Universidade de São Paulo (USP) (LAURIS, 2018) para determinação do número mínimo de imagens requeridos para ambos os grupos: com a doença (CLN2) e sem a doença (grupo controle).

Modelo matemático de análise das imagens de RMN: Ratificando os algoritmos propostos pela literatura (Figura 2), recomendou-se que o tipo de ML utilizado no modelo conceitual deve ser o modelo supervisionado (modelo preditivo), com alimentação de variáveis discretas (idade do paciente, por exemplo), tendo como resultado da análise de dados uma classificação (modelo classificatório). Sabe-se que, em ML, não há um algoritmo único que funcione melhor para resolução de todas as perguntas de pesquisa ao mesmo tempo, principalmente em modelos multimodais. Existem diversos fatores como o tipo de variáveis analisadas, estrutura e o tamanho do conjunto de dados que impactam no resultado de acuracidade do

algoritmo. Por isso, o modelo matemático para o tipo de algoritmo proposto pode ser qualquer um indicado na Figura 2 que considere um modelo de ML supervisionado, com uso de variáveis discretas, e que apresente resultados classificatórios: *Naive Bayes*, *Decision Tree*, *Logistic Regression*, *K-Nearest Neighbours*, *Neural Network* ou *Support Vector Machine* (SARKER, 2021). Em relação à apresentação dos resultados em um cenário de análise real das imagens, pode-se considerar a aplicação de modelos classificatórios, como a curva ROC (*receiver operating characteristic*), sendo uma representação gráfica da performance do modelo segundo sua taxa de sensibilidade e especificidade (POLO; MIOT, 2020).

Sinais e sintomas clínicos: Cada um dos sinais e sintomas clínicos da CLN2 resultantes da RSL recebeu pontuações diferentes de acordo a frequência ou proporção (prevalência, %) dos eventos de interesse reportados na meta-análise. Logo, sinais e sintomas clínicos com a maior prevalência receberam uma pontuação maior no algoritmo.

Idade mínima: As idades também receberam pontuações diferentes. Para diminuir a complexidade do uso do algoritmo na prática clínica, as idades foram classificadas em apenas três séries, concentradas de acordo com a frequência das idades médias mínimas reportadas na meta-análise. Como o objetivo do produto é sinalizar os marcadores da doença o mais cedo possível, a idade mínima (e não a máxima) de ocorrência dos desfechos foi considerada para a atribuição de pesos no algoritmo. Logo, séries com idades menores receberam uma pontuação maior no algoritmo.

6.3.3 Saída de dados (*output*)

Os resultados da análise apontam para uma estratificação de suspeita de CLN2 classificada como baixa, média e alta; também, uma indicação de encaminhamento do paciente ao atendimento especializado para investigação genética no caso de classificação média e alta. Tal encaminhamento é suportado pelas recomendações de manejo clínico e padrão ouro de diagnóstico da doença (MOLE *et al.*, 2021). A estratificação foi resultante da soma dos produtos de todos os eventos. A Regra de Sturges (STURGES, 1926) foi utilizada para a construção

dos intervalos de classes da estratificação sugerida pelo algoritmo, onde $k = 1 + 3,322 * \log_{10}(N)$. Nesta expressão, k é o número de classes, N é o número total de observações na amostra, e \log é o logaritmo comum da base 10. A amplitude de cada intervalo é dado pela diferença entre o maior e o menor valor observado.

6.4 PLANO DE APLICABILIDADE

Como fruto da elaboração do modelo conceitual, elaborou-se um plano de aplicabilidade com propostas de como o modelo pode ser usado em um contexto de saúde pública baseado em aplicações pré-existentes para outras enfermidades, independentes de serem raras ou não.

O plano de aplicabilidade foi construído com base na definição da fonte de dados (prontuário do paciente, informação de laudo etc.) em serviço de saúde pública no atendimento primário e especializado, do levantamento de requerimentos mínimos dos tipos de máquinas de RMN elegíveis para uso do algoritmo, da proposta de como serão instalados plugins de automatização de análise de imagens e reconciliação em caso de suspeita diagnóstica e da definição de como serão alimentados dados clínicos qualitativos dos pacientes. Para a construção da proposta de modelo conceitual, foi também necessário um levantamento de quais empresas no Brasil de *eHealth* possuem um *software* de IA em saúde para experimentação futura do modelo conceitual proposto. O levantamento foi feito por meio da internet, em sites de pesquisa sobre IA em medicina e em sites de incubadoras de *eHealth Startups* no Brasil.

7 RESULTADOS

Alinhados aos subitens dos materiais e métodos, os resultados estão descritos em dois subitens desta seção, a saber: resultados da revisão sistemática da literatura CLN2 e desenvolvimento do produto. O plano de aplicabilidade do produto (item 6.4) é descrito na seção “9 Produto”.

7.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA: ACHADOS NEURORADIOLÓGICOS CEREBRAIS E ACHADOS CLÍNICOS

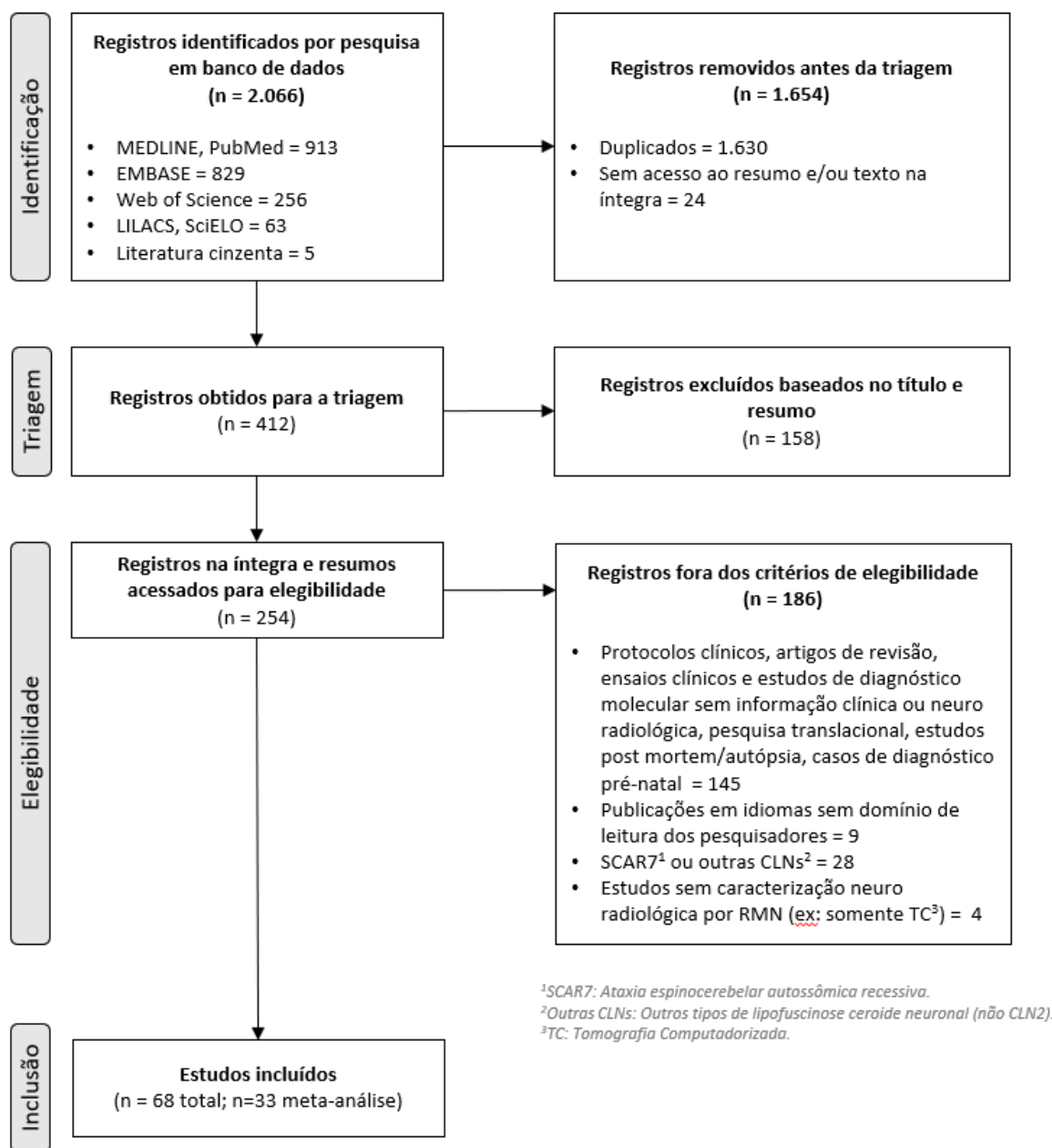
A lista dos estudos incluídos na revisão sistemática contendo seus respectivos números para referência neste trabalho estão indicados no formato “[Anexo 2; estudos] [número dos estudos]” (por exemplo: “[Anexo 2; estudos 1, 12, 26, 47...]”), e as informações coletadas dos estudos (primeiro autor, ano de publicação, número de pacientes, idade, método diagnóstico e desfechos de interesse) estão disponíveis no Anexo 2.

7.1.1 Base de dados, pesquisa e seleção dos estudos

As bases de dados e palavras-chave utilizadas na pesquisa estão pormenorizadas no Anexo 1.

Combinando-se os LB1 e LB2, a pesquisa inicial da revisão sistemática identificou 2.066 citações (2.061 de buscas eletrônicas; 5 identificados através da literatura cinzenta). Após a remoção de 1.630 referências duplicatas de diferentes bancos de dados e remoção de 24 registros sem resumo e/ou texto na íntegra, 412 registros potencialmente relevantes foram avaliados e 158 destes foram excluídos por meio de revisão de título e resumo. O total de 254 registros na íntegra e resumos foram acessados para elegibilidade; destes, 186 registros estavam fora dos critérios estabelecidos no protocolo da revisão sistemática. As razões para exclusão estão listadas no diagrama PRISMA (Figura 07). Quando os estudos foram apresentados em mais de uma publicação, todas as referências aplicáveis foram analisadas para evitar contabilização duplicada de pacientes.

Figura 7 – Diagrama PRISMA



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Todos os registros incluídos na revisão sistemática (n=68; Anexo 2) foram publicados como texto completo em periódicos revisados por pares. Quando informações sobre o risco de viés ou outros aspectos relacionados aos critérios de inclusão do estudo não estavam disponíveis nos métodos, os autores do estudo foram contatados por e-mail para esclarecimentos.

7.1.2 Característica dos estudos

Em relação ao delineamento dos 68 estudos incluídos na revisão sistemática, 25 (36,8%) eram coorte retrospectivo, 23 (33,8%) eram série de casos, 14 (20,6%) eram relatos de caso, 4 (5,9%) eram coorte prospectivo e 1 (1,5%) era caso controle (Anexo 2).

Quanto à representação geográfica, 8 estudos foram conduzidos nos Estados Unidos, 6 estudos eram multicêntricos internacionais. Seis estudos foram conduzidos na Índia, 5 na Itália, 5 na Turquia. Quatro estudos cada foram conduzidos no Canadá, China e Alemanha cada e 3 na Argentina. Brasil, República Checa, França, Polônia e Portugal conduziram 2 estudos cada. Colômbia, Austrália, Croácia, Holanda, Omã, Paraguai, Rússia, Arabia Saudita, Espanha, Taiwan e Venezuela tiveram representação geográfica com 1 estudo cada. Estudos multicêntricos regionais/continentais também foram conduzidos, sendo 1 na região da América Latina e 1 no continente europeu (Anexo 2). Não foram encontrados estudos conduzidos no continente africano.

Em relação aos estudos que relataram achados de RMN e clínicos, 51 dos 68 estudos incluídos na revisão sistemática descreveram pelo menos um desfecho neuroradiológico cerebral com ligeira descrição de achados clínicos [Anexo 2; estudos 1-5, 7-12, 15, 17-34, 36, 38, 40, 42-50, 52, 54, 56-59, 62, 65, 66], exceto 2 estudos que, apesar de apresentarem achados de RMN, não mencionaram desfechos clínicos dos pacientes [Anexo 2; estudos 10, 11]. Ademais, 17 estudos não mencionaram nenhum desfecho neuroradiológico cerebral [Anexo 2; estudos 6, 13, 14, 16, 35, 37, 39, 41, 51, 53, 55, 60, 61, 63, 64, 67, 68]. Por fim, 66 estudos apresentavam pelo menos um desfecho clínico de interesse [Anexo 2; estudos 1-9, 12-68].

7.1.3 Perfil populacional

No total, os 68 estudos incluídos na revisão sistemática (Anexo 2) reportaram desfechos de 1.071 pacientes de diferentes regiões geográficas (25 países; Figura 8).

Figura 8 – Distribuição geográfica dos pacientes reportados nos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A caracterização geral dos pacientes é descrita na Tabela 1. Em relação ao fenótipo, a maioria dos pacientes (n=744; 69,5%) apresentaram fenótipo típico. Dos estudos que identificaram o gênero dos pacientes (n=541; 50,5%), 259 (47,9%) eram homens e 282 (52,1%) mulheres.

Tabela 1 – Características dos pacientes

	Geral	Fenótipo típico	Fenótipo atípico
N pacientes (%)	1,071	744 (69,5%)	327 (30,5%)
Idade da amostra (anos: média mín.-máx.)	0,07-40,0	0,07-12,0	10,0-40,0
Início dos sintomas (anos: média mín.-máx.)	0,07-18,0	0,07-5,0	2,7-18,0
Idade de diagnóstico (anos: média mín.-máx.)	0,07-40,0	0,07-6,5	4,2-40,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2022). Mín.=mínima. Máx.=máxima.

Em relação ao método diagnóstico da CLN2 (microscopia eletrônica, ensaio enzimático ou teste molecular), observou-se a aplicação individual ou combinada de diferentes técnicas diagnósticas nos 1.071 pacientes reportados. No total, 515 (48,1%) pacientes foram diagnosticados por microscopia eletrônica. A realização exclusiva de ensaios moleculares ou enzimáticos foram observados em 272 (25,4%) pacientes e 99 (9,2%) pacientes. O uso concomitante de ensaio molecular e enzimático foi relatado em 496 (46,3%) pacientes (Anexo 2).

Acerca dos marcadores de imagens cerebrais e as sequências de RMN realizadas, os estudos apresentaram resultados díspares e heterogêneos. Destaca-se o uso de T1 e/ou T2 na maioria dos desfechos, como mostra a Figura 9.

Figura 9 – Sequências de RMN e campos magnéticos reportados por desfecho

Sequência RMN	Atrofia cerebelar	Atrofia cortical/cerebral	Hiperintensidade subst. branca periventricular	Hiperintensidade subst. branca central ou geral	Diminuição hipocampal	Afilamento corpo caloso	Hipointensidade talâmica	Ventriculo-megalia
1,5-3T	8	7	-	1	7	5	5	10
FLAIR	23	20	-	1	-	-	-	-
T1	31	69	32	3	31	-	31	19
T2	52	74	36	5	7	1	22	9
T1 e T2	37	14	6	-	-	6	3	-
T2/FLAIR	5	4	8	1	-	-	-	-
T3	1	1	-	-	-	-	-	1
T1, T2 e FLAIR	-	23	-	-	-	-	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

7.1.4 Avaliação do risco de viés

O Anexo 3 apresenta os resultados de avaliação de risco de viés. Em geral, os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés. Para os estudos de coorte, não foi considerado o domínio de intervenção na avaliação de risco de viés. Seis estudos [Anexo 2; estudos 20, 37, 39, 54-56] apresentaram maior risco de viés no esclarecimento se todas as variáveis que estavam associadas aos desfechos de interesse.

7.1.5 Resultados da meta-análise

Por se tratar de uma doença rara, foram meta-analisados apenas estudos com dez ou mais pacientes (n=33 estudos) [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9-12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 31-33, 35, 37, 39, 41, 43, 44, 53-57, 60, 61, 64, 66, 68] com a finalidade de mitigar possível viés de qualidade de evidência científica e evitar erros sistemáticos na dimensão do poder dos estudos na meta-análise em relação aos registros com poucos pacientes (relatos e séries de casos).

7.1.5.1 Meta-análise de achados neuroradiológicos cerebrais

Do total de 33 estudos meta-analisados (n=930 pacientes), 23 (69,7%) reportaram desfechos neuroradiológicos cerebrais em 458 (49,2%) pacientes [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9-12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 31-33, 43, 44, 54, 56, 57, 66]. Em relação ao fenótipo, 21 estudos reportaram desfechos neuroradiológicos cerebrais exclusivamente em pacientes com fenótipo típico (n=417; 44,8%) [Anexo 2; estudos

2, 3, 5, 9-12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 31, 32, 43, 54, 56, 57, 66] e 2 estudos exclusivamente em pacientes atípicos (n=41; 4,4%) [Anexo 2; estudos 33, 44].

7.1.5.1.1 *Atrofia cerebelar*

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada (% prevalência) de atrofia cerebelar foi de 84% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.70-0.92; I²=76%, p<0.01] de 19 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 33, 43, 44, 54, 56, 57, 66] do total de 355 pacientes (idade, anos: mínima [mín.] =2,1; máxima [máx.] =11,6) (Figura 10A). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de atrofia cerebelar foi de 82% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.66-0.91; I²= 75%, p<0.01] de 17 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 43, 44, 56, 57, 66] do total de 314 pacientes (idade, anos: média mín.=2,1; máx.=6,0) (Figura 10A). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de atrofia cerebelar foi de 94% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.81-0.98; I²= 0%, p=0.76] de 02 estudos [Anexo 2; estudos 33, 44] do total de 41 pacientes (idade, anos: 11,6) (Figura 10A). Não houve heterogeneidade estatística importante nas análises.

7.1.5.1.2 *Atrofia cortical/cerebral*

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de atrofia cortical foi de 77% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.58-0.89; I²=78%, p<0.01] de 21 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 9, 10-12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 33, 43, 44, 54, 56, 57, 66] do total de 407 pacientes (idade, anos: média mín. =2,1; média máx. =12,5) (Figura 10B). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de atrofia cortical foi de 76% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.55-0.89; I²=79%, p<0.01] de 19 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 9, 10-12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 43, 54, 56, 57, 66] do total de 366 pacientes (idade, anos: média mín.=2,1; máx.=5,5) (Figura 10B). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de atrofia cortical foi de 84% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.51-0.97; I²=40%, p=0.20] de 02 estudos [Anexo 2; estudos

33, 44] do total de 41 pacientes (idade, anos: 12,5) (Figura 10B). Não houve heterogeneidade estatística importante nas análises.

7.1.5.1.3 Hiperintensidade da substância branca periventricular

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de hiperintensidade da substância branca periventricular foi de 54% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.26-0.80; I²=77%, p<0.01] de 8 estudos [Anexo 2; estudos 20, 21, 32, 43, 44, 54, 57, 66] do total de 139 pacientes (idade, anos: mín. =3,0; máx. =5,0) (Figura 10C). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de hiperintensidade da substância branca periventricular foi de 55% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.22-0.85; I²=80%, p<0.01] de 7 estudos [Anexo 2; estudos 20, 21, 32, 43, 54, 57, 66] do total de 128 pacientes (idade, anos: média mín.=3,0; máx.=5,0) (Figura 10C). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção de hiperintensidade da substância branca periventricular foi de 55% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.23-0.83] de 01 estudo [Anexo 2; estudo 44] do total de 11 pacientes (Figura 10C). Como houve somente um estudo neste subgrupo, não existe proporção agrupada e nem estimativa de heterogeneidade nas análises.

7.1.5.1.4 Hiperintensidade da substância branca central

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de hiperintensidade da substância branca central foi de 51% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.23 -0.78; I²=83%, p<0.01] de 12 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 9, 10-12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 33, 43, 44, 54, 56, 57, 66] do total de 257 pacientes (idade, anos: média mín. =3,5; média máx. =10,0) (Figura 10D). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de hiperintensidade da substância branca central foi de 46% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.18-0.76; I²=81%, p<0.01] de 11 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 20, 21, 24-26, 29, 32, 66] do total de 227 pacientes (idade, anos: média mín.=3,5; máx.=5,5) (Figura 10D). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção de hiperintensidade da substância branca central foi de 87% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.69-0.96] de 01 estudo [Anexo 2; estudo 33] do total de 30 pacientes (idade média, anos: 10) (Figura 10D). Como houve somente um estudo neste subgrupo, não existe proporção agrupada e nem estimativa de heterogeneidade nas análises.

7.1.5.1.5 Diminuição hipocampal

Somente pacientes com fenótipo típico apresentaram diminuição hipocampal. A proporção agrupada de foi de 88% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.41-0.99; I²=75%, p=0.02] de 03 estudos [Anexo 2; estudos 24, 32, 66] do total de 44 pacientes (idade, anos: mín. =3,6; máx. =5,5) (Figura 10E). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

7.1.5.1.6 Afilamento do corpo caloso

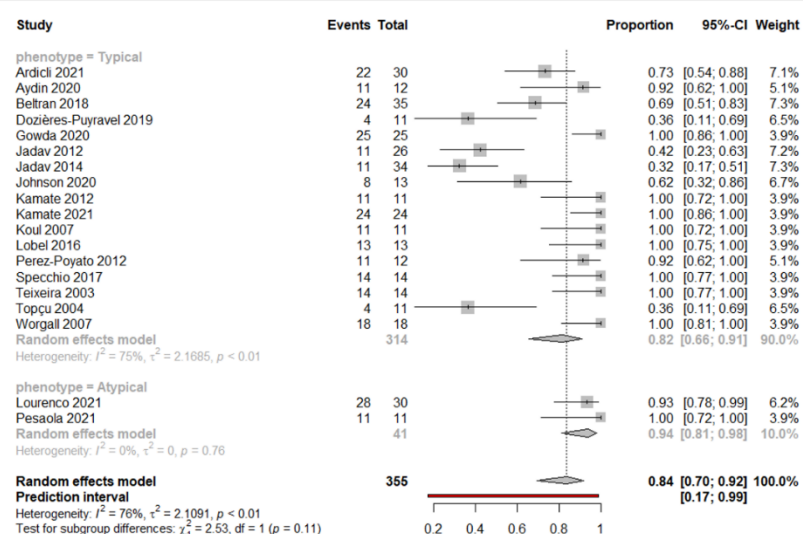
Somente pacientes com fenótipo típico apresentaram afilamento do corpo caloso. A proporção agrupada de afilamento do corpo caloso foi de 42% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.27-0.58; I²=0%, p=0.77] de 03 estudos [Anexo 2; estudos 3, 24,57] do total de 36 pacientes (idade, anos: mín.=3,6; máx.=6,0) (Figura 10E). Não houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

7.1.5.1.7 Hipointensidade talâmica

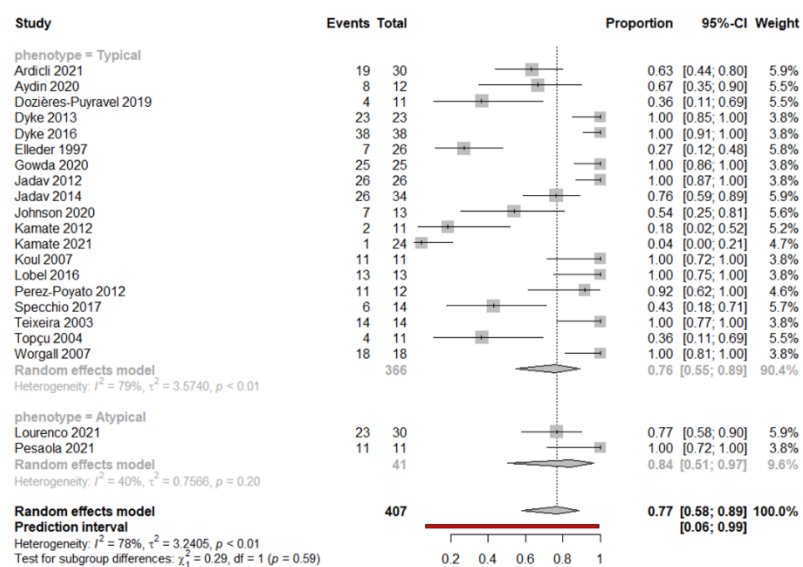
Somente pacientes com fenótipo típico apresentaram hipointensidade talâmica. A proporção agrupada de foi de 35% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.12-0.69; I²=75%, p<0.01] de 08 estudos [Anexo 2; estudos 3, 18, 20, 21, 24, 32, 57, 66] do total de 152 pacientes (idade, anos: mín. =2,1; máx. =5,5) (Figura 10E). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Figura 10 – Painel de meta-análise proporcional: desfechos neuro radiológicos cerebrais de pacientes com CLN2

A. Atrofia cerebelar



B. Atrofia cortical/cerebral



C. Hiperintensidade da substância branca periventricular

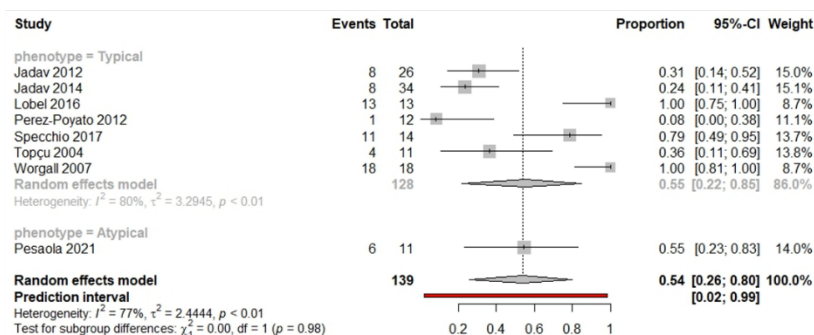
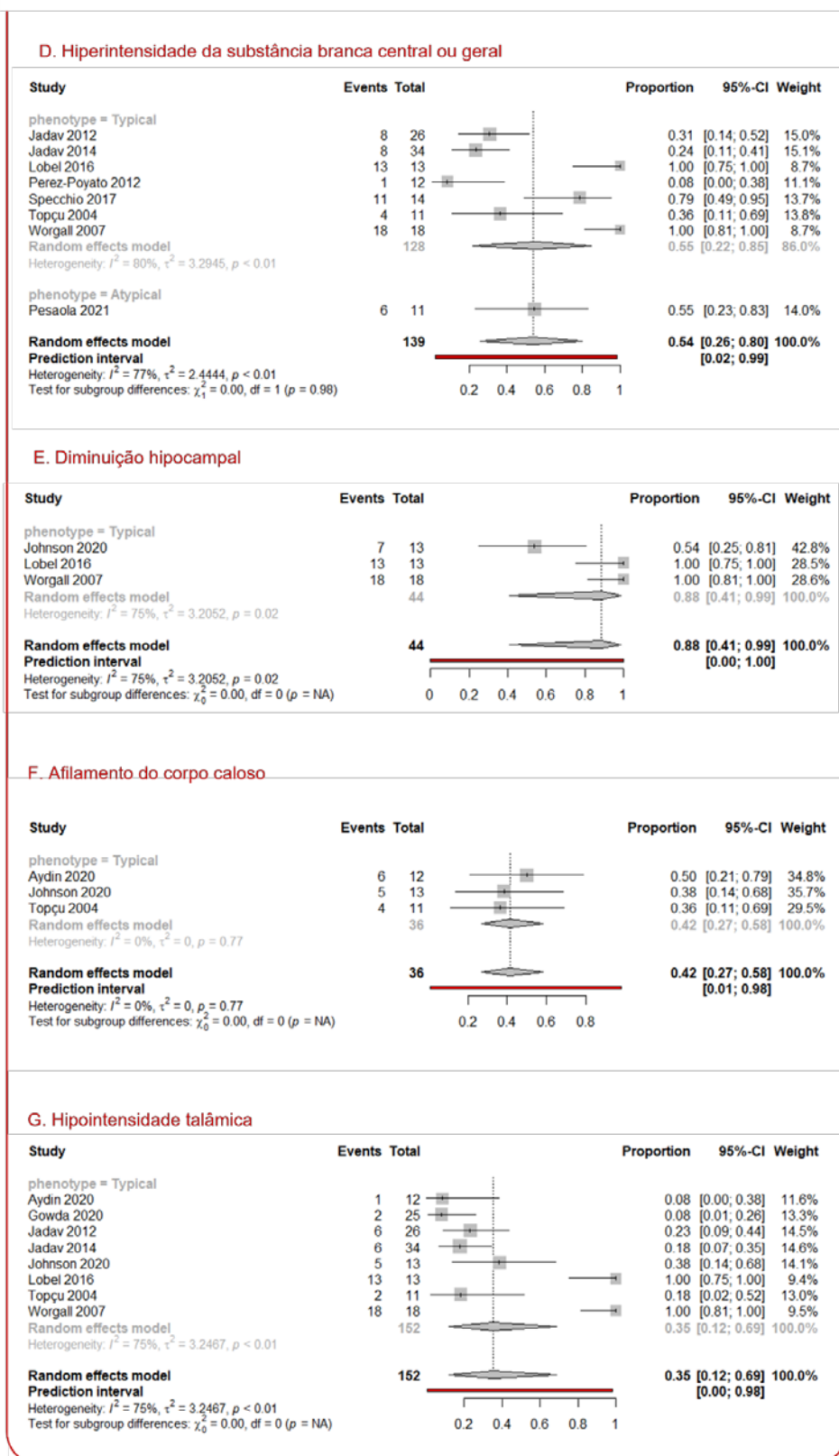


Figura 10 – Cont.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022). Meta-análise proporcional com desfechos neuroradiológicos cerebrais de pacientes com CLN2. (A) Atrofia cerebelar. (B) Atrofia cortical/cerebral. (C) Hiperintensidade da substância branca periventricular. (D) Hiperintensidade da substância branca

central ou geral. (E) Diminuição hipocampal. (F) Afilamento do corpo caloso. (G) Hipointensidade talâmica.

7.1.5.2 Meta-análise de achados clínicos

Do total de 33 estudos meta-analisados (n=930 pacientes), 31 (93,9%) reportaram desfechos clínicos em 869 (93,4%) pacientes [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 31-33, 35, 37, 39, 41, 43, 44, 53-57, 60, 61, 64, 66, 68]. Em relação ao fenótipo, 28 estudos reportaram desfechos clínicos exclusivamente em pacientes com fenótipo típico (n=814; 87,5%) [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 31, 32, 37, 35, 39, 41, 43, 53-57, 60, 66, 64, 68] e 03 estudos exclusivamente em pacientes atípicos (n=55; 5,9%) [Anexo 2; estudos 33, 44, 61].

7.1.5.2.1 Epilepsia/Convulsão

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de epilepsia/convulsão foi de 80% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.70-0.88; I²=81%, p<0.01] de 29 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 33, 35, 37, 41, 43, 44, 53-57, 60, 61, 64, 66, 68] do total de 828 pacientes (idade, anos: mín. =2,1; máx. =14,7) (Figura 11A). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de epilepsia/convulsão foi de 83% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.72-0.90; I²= 82%, p<0.01] de 26 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 35, 37, 41, 43, 53-57, 60, 64, 66, 68] do total de 773 pacientes (idade, anos: mín.=2,1; máx.=6,0) (Figura 11A). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de epilepsia/convulsão foi de 59% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.19-0.90; I²= 86%, p<0.01] de 03 estudos [Anexo 2; estudos 33, 44, 61] do total de 55 pacientes (idade, anos: mín.=5.9; máx.=14,7) (Figura 11A). Houve heterogeneidade estatística importante nas análises.

7.1.5.2.2 Mioclonia

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de mioclonia foi de 70% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.40-0.89; I²=80%, p<0.01] de 08 estudos [Anexo 2; estudos 2, 21, 33, 43, 44, 54, 57, 66] do total de 160 pacientes (idade, anos: mín.

=2,8; máx.=11,3) (Figura 11B). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de mioclonia foi de 74% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.32-0.95; I²= 84%, p<0.01] de 06 estudos [Anexo 2; estudos 2, 21, 43, 54, 57, 66] do total de 119 pacientes (idade, anos: mín.=2,8; máx.=5,0) (Figura 11B). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de mioclonia foi de 62% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.34-0.84; I²= 62%, p=0.01] de 02 estudos [Anexo 2; estudos 33, 44] do total de 41 pacientes (idade, anos: mín.=8,7; máx.=11,3) (Figura 11B). Houve heterogeneidade estatística moderada nas análises.

7.1.5.2.3 Ataxia

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de ataxia foi de 59% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.37-0.78; I²=79%, p<0.01] de 14 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 9, 12, 18, 21, 24-26, 29, 33, 43, 44, 61] do total de 264 pacientes (idade, anos: mín. =2,1; máx. =10,2) (Figura 11C). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de ataxia foi de 57% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.30-0.80; I²= 77%, p<0.01] de 11 estudos [Anexo 2; estudos 3, 9, 12, 18, 21, 24-26, 29, 43] do total de 209 pacientes (idade, anos: mín.=2,1; máx.=4,0) (Figura 11C). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de ataxia foi de 68% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.26-0.93; I²= 85%, p<0.01] de 03 estudos [Anexo 2; estudos 33, 44, 61] do total de 55 pacientes (idade, anos: mín.=6,0; máx.=10,2) (Figura 11C). Houve heterogeneidade estatística importante nas análises.

7.1.5.2.4 Declínio cognitivo /demência

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de declínio cognitivo /demência foi de 54% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.32-0.74; I²=88%, p<0.01] de 22 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 9, 12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 33, 35, 37, 43, 53, 56, 57, 60, 64, 68] do total de 697 pacientes (idade, anos: mín. =2,1; máx. =9,3) (Figura 11D). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de declínio cognitivo /demência foi de 50% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.29-0.72; I²= 87%, p<0.01] de 21 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 9, 12, 18, 20, 21, 24-26, 29, 32, 35, 37, 43, 53, 56, 57, 60, 64, 68] do total de 667 pacientes (idade, anos: mín.=2,1; máx.=6,0) (Figura 11D). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção de declínio cognitivo /demência foi de 93% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.78-0.99] de 01 estudo [Anexo 2; estudo 33] do total de 30 pacientes (idade, anos: média=9,3) (Figura 11D). Como houve somente um estudo neste subgrupo, não existe proporção agrupada e nem estimativa de heterogeneidade nas análises.

7.1.5.2.5 Outros distúrbios de movimento (tremores, distonia, parkinsonismo, espasticidade, coreia – exceto mioclonia)

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de outros distúrbios de movimento (tremores, distonia, parkinsonismo, espasticidade, coreia – exceto mioclonia) foi de 52% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.35-0.70; I²=71%, p<0.01] de 10 estudos [Anexo 2; estudos 2, 20, 21, 25, 33, 43, 44, 54, 57, 66] do total de 197 pacientes (idade, anos: mín. =2,9; máx.=12,9) (Figura 11E). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de outros distúrbios de movimento (tremores, distonia, parkinsonismo, espasticidade, coreia – exceto mioclonia) foi de 53% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.31-0.75; I²= 76%, p<0.01] de 08 estudos [Anexo 2; estudos 2, 20, 21, 25, 43, 54, 57, 66] do total de 156 pacientes (idade, anos: mín.=2,9; máx.=5,0) (Figura 11E). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de outros distúrbios de movimento (tremores, distonia, parkinsonismo, espasticidade, coreia – exceto mioclonia) foi de 51% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.30-0.72; I²= 43%, p=0.19] de 02 estudos [Anexo 2; estudos 33, 44] do total de 41 pacientes (idade, anos: mín.=8,7; máx.=12,3) (Figura 11E). Houve heterogeneidade estatística moderada nas análises.

7.1.5.2.6 Atraso, distúrbio ou declínio na linguagem

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de atraso, distúrbio ou declínio na linguagem foi de 50% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.32-0.68; I²=79%, p<0.01] de 19 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 12, 21, 24, 32, 33, 37, 41, 43, 44, 54, 55, 61, 64, 66, 68] do total de 485 pacientes (idade, anos: mín.=2,2; máx.=26,2) (Figura 11F). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de atraso, distúrbio ou declínio na linguagem foi de 50% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.32-0.67; I²= 79%, p<0.01] de 16 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 12, 21, 24, 32, 37, 41, 43, 54, 55, 64, 66, 68] do total de 430 pacientes (idade, anos: mín.=2,2; máx.=5,75) (Figura 11F). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de atraso, distúrbio ou declínio na linguagem foi de 56% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.04-0.97; I²= 85%, p<0.01] de 03 estudos [Anexo 2; estudos 33, 44, 61] do total de 55 pacientes (idade, anos: mín.=6,0; máx.=26,2) (Figura 11F). Houve heterogeneidade estatística importante nas análises.

7.1.5.2.7 Declínio visual

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de declínio visual foi de 49% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.29-0.70; I²=88%, p<0.01] de 19 estudos [Anexo 2; estudos 2, 12, 20, 21, 24, 32, 33, 35, 39, 43, 44, 53-57, 60, 66, 68] do total de 533 pacientes (idade, anos: mín.=2,5; máx.=11,5) (Figura 11G). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de declínio visual foi de 49% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.26-0.72; I²= 89%, p<0.01] de 17 estudos [Anexo 2; estudos 2, 12, 20, 21, 24, 32, 35, 39, 43, 53-57, 60, 66, 68] do total de 492 pacientes (idade, anos: mín.=2,5; máx.=5,7) (Figura 11G). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de declínio visual foi de 59% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.43-0.72; I²= 0%, p=0.75] de 02 estudos [Anexo 2; estudos 33, 44] do total de 41 pacientes (idade, anos: mín.=7,9; máx.=11,5) (Figura 11G). Não houve heterogeneidade estatística importante nas análises.

7.1.5.2.8 Declínio motor

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de declínio motor foi de 36% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.21-0.53; I²=86%, p<0.01] de 25 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 12, 20, 21, 24-26, 32, 35, 37, 41, 43, 44, 53-57, 60, 64, 66, 68] do total de 748 pacientes (idade, anos: mín.=0,9; máx.=17,5) (Figura 11H). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de declínio motor foi de 36% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.21-0.54; I²= 87%, p<0.01] de 24 estudos [Anexo 2; estudos 2, 3, 5, 9, 12, 20, 21, 24-26, 32, 35, 37, 41, 43, 53-57, 60, 64, 66, 68] do total de 737 pacientes (idade, anos: mín.=0,9; máx.=6,6) (Figura 11H). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção de declínio motor foi de 36% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.11-0.69] de 01 estudo [Anexo 2; estudo 44] do total de 11 pacientes (idade, anos: média=17,5) (Figura 11H). Como houve somente um estudo neste subgrupo, não existe proporção agrupada e nem estimativa de heterogeneidade nas análises.

7.1.5.2.9 Comportamento anormal

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de comportamento anormal foi de 28% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.13-0.50; I²=90%, p<0.01] de 09 estudos [Anexo 2; estudos 2, 20, 21, 33, 37, 56, 57, 60, 68] do total de 417 pacientes (idade, anos: mín. =2,5; máx.=10,9) (Figura 11I). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de comportamento anormal foi de 24% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.10-0.47; I²= 88%, p<0.01] de 08 estudos [Anexo 2; estudos 2, 20, 21, 37, 56, 57, 60, 68] do total de 387 pacientes (idade, anos: mín.=2,5; máx.=5,0) (Figura 11I). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção de comportamento anormal foi de 57% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.37-0.75] de 01 estudo [Anexo 2; estudo 33] do total de 30 pacientes (idade, anos: média=10,9) (Figura 11I). Como houve somente um estudo

neste subgrupo, não existe proporção agrupada e nem estimativa de heterogeneidade nas análises.

7.1.5.2.10 Outros desfechos de interesse: Mortalidade

Para todos os fenótipos, a proporção agrupada de mortalidade foi de 61% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.37-0.61; I²=86%, p<0.01] de 12 estudos [Anexo 2; estudos 2, 12, 21, 24, 26, 29, 33, 35, 37, 44, 53, 56] do total de 435 pacientes (idade, anos: mín.=8,1; máx.=25,8) (Figura 11J). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para típicos, a proporção agrupada de mortalidade foi de 68% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.38-0.88; I²= 88%, p<0.01] de 10 estudos [Anexo 2; estudos 2, 12, 21, 24, 26, 29, 35, 37, 53, 56] do total de 394 pacientes (idade, anos: mín.=8,1; máx.=10,3) (Figura 11J). Houve heterogeneidade estatística significativa nas análises.

Para atípicos, a proporção agrupada de mortalidade foi de 33% [Intervalo de confiança, IC, 95% 0.18-0.52; I²= 22%, p=0.26] de 02 estudos [Anexo 2; estudos 33, 44] do total de 41 pacientes (idade, anos: mín.=20,0; máx.=25,8) (Figura 11J). Não houve heterogeneidade estatística importante nas análises.

Figura 11 – Painel de meta-análise: desfechos clínicos

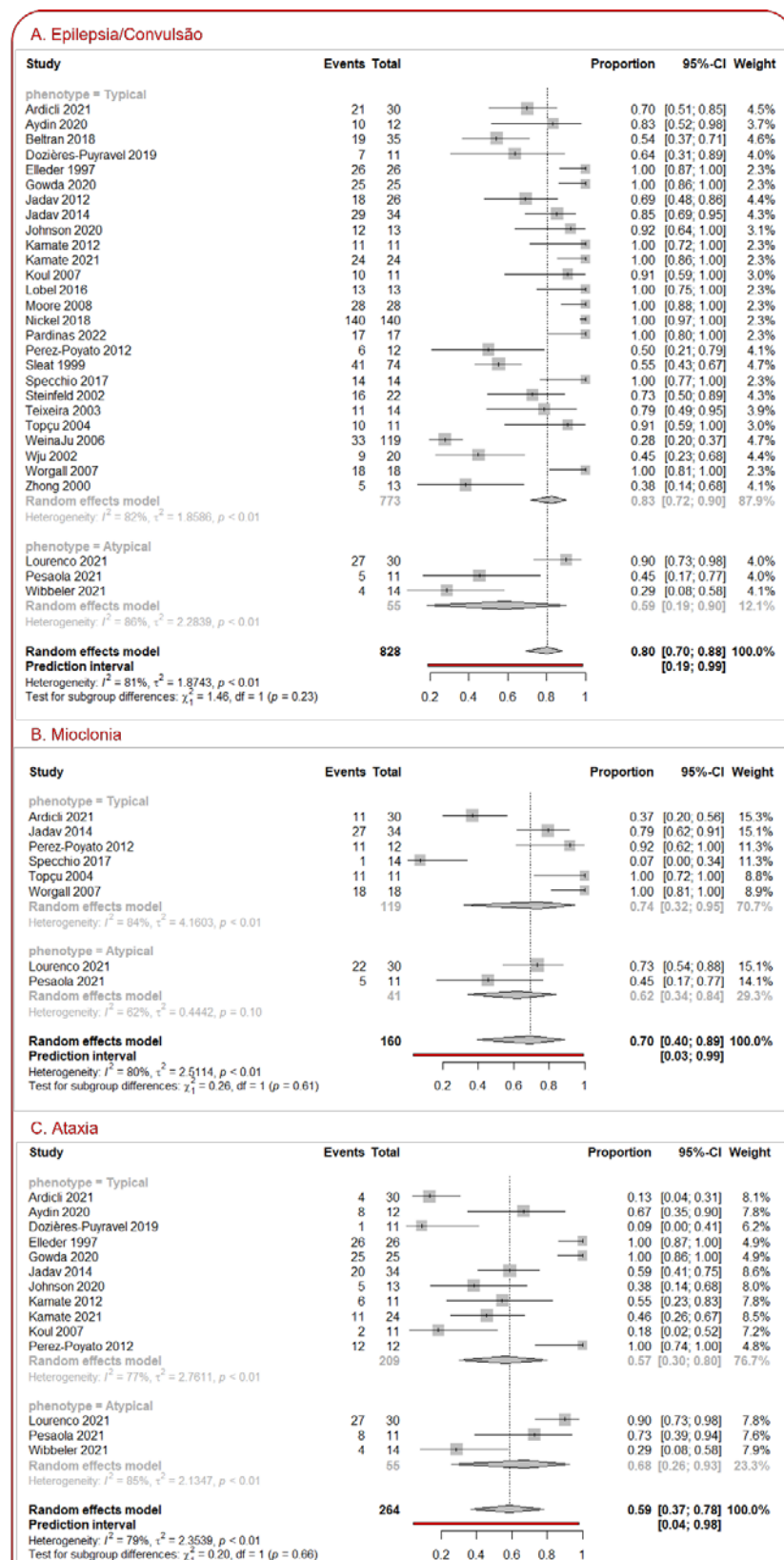


Figura 11 – Cont.

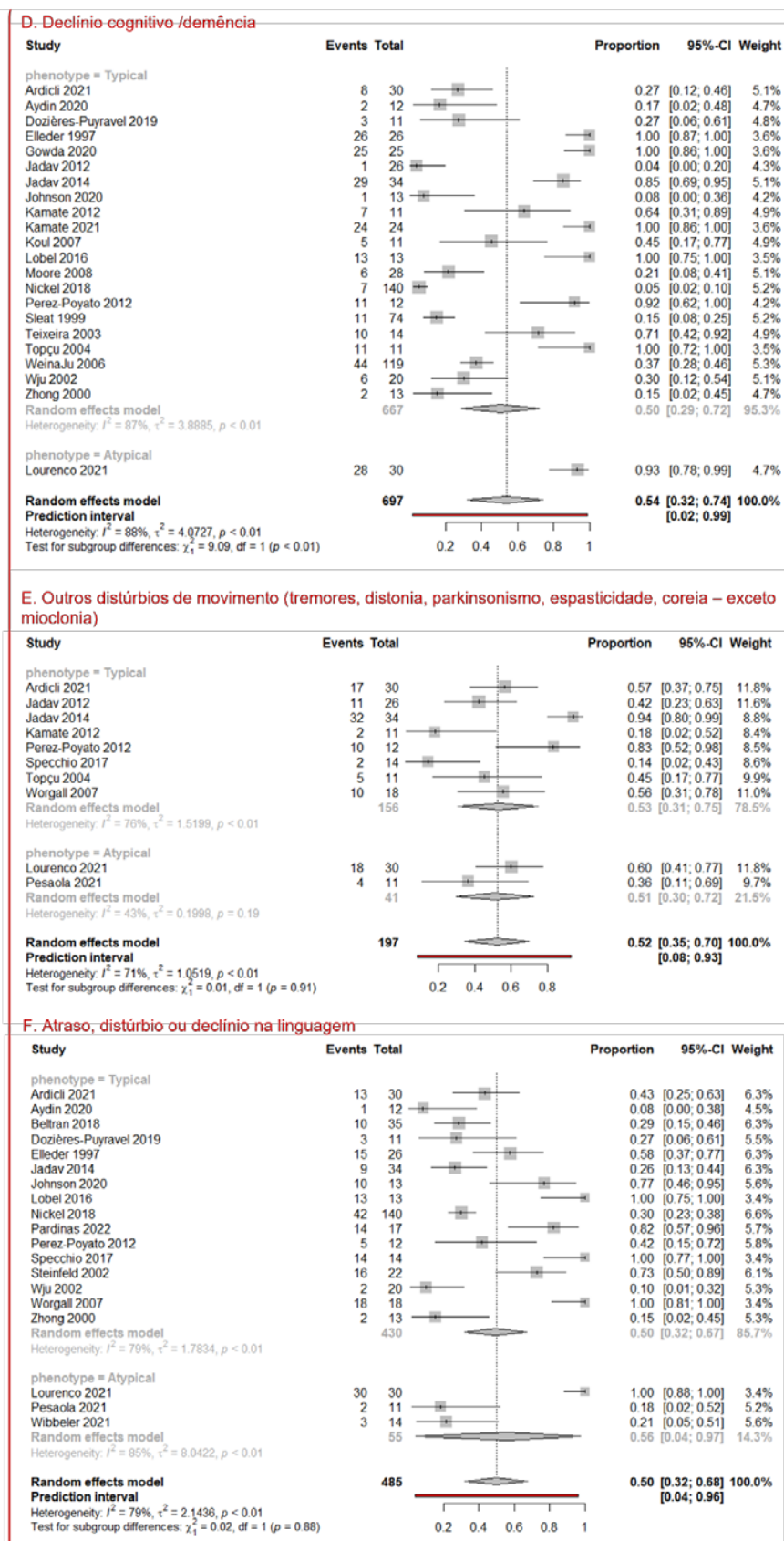
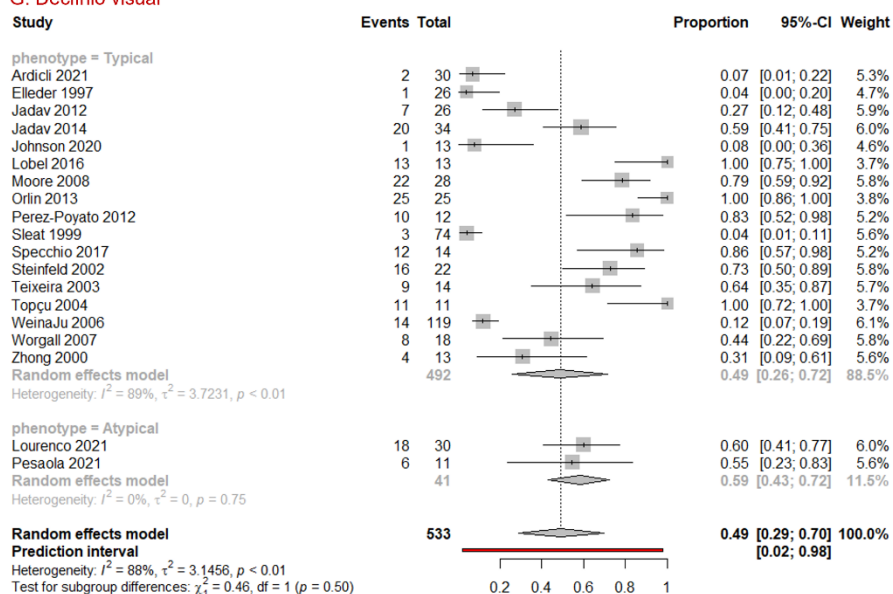
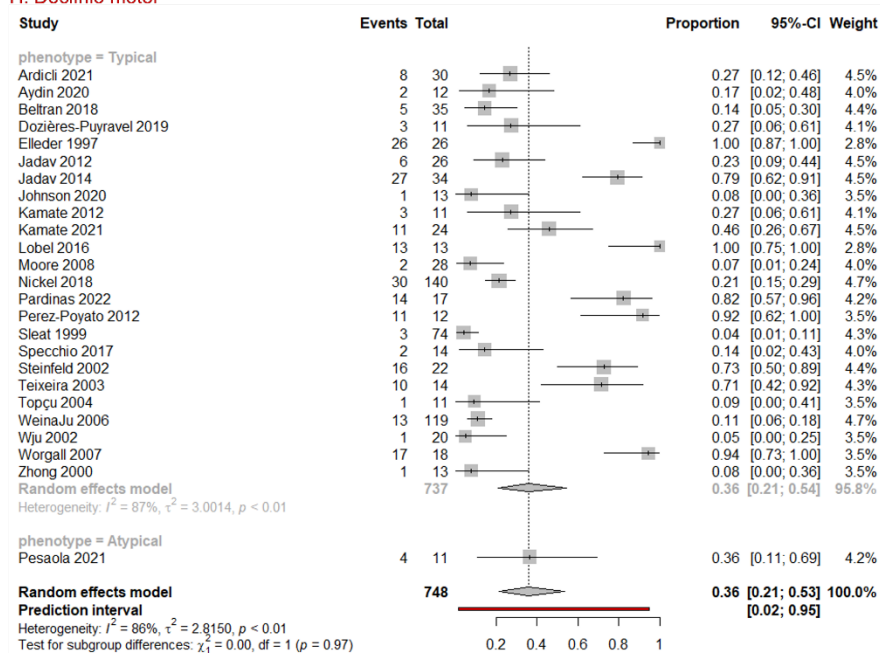


Figura 11 – Cont.

G. Declínio visual



H. Declínio motor



I. Comportamento anormal

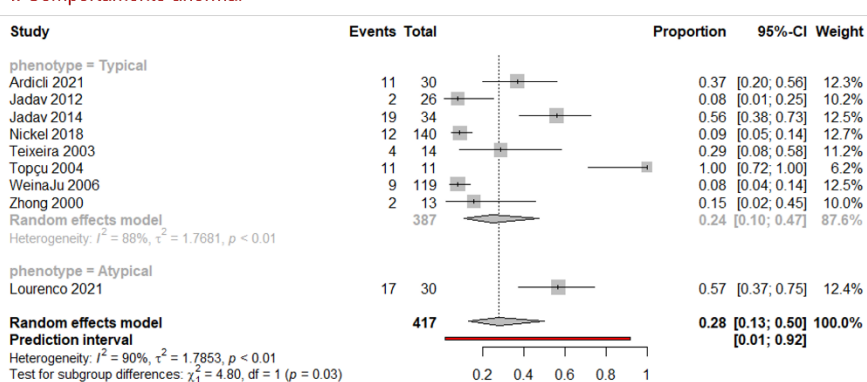
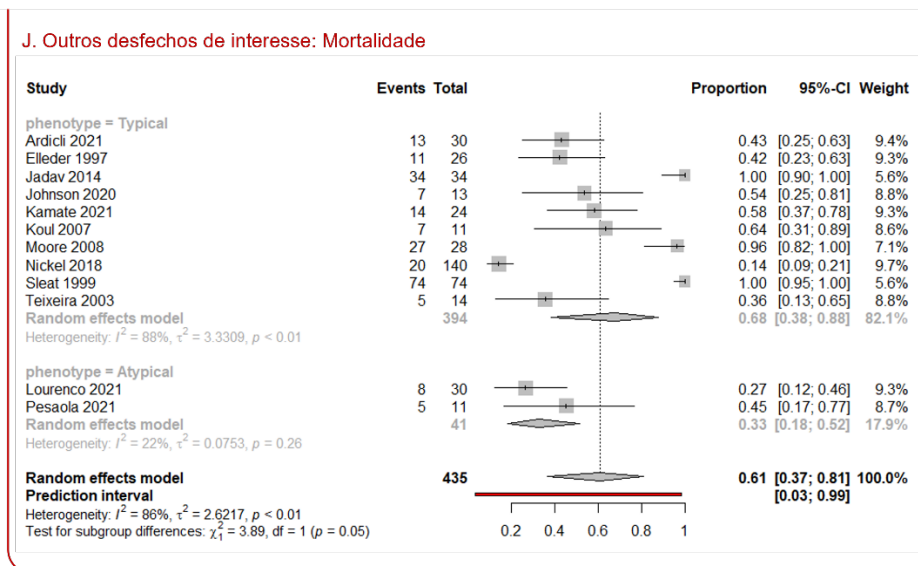


Figura 11 – Cont.

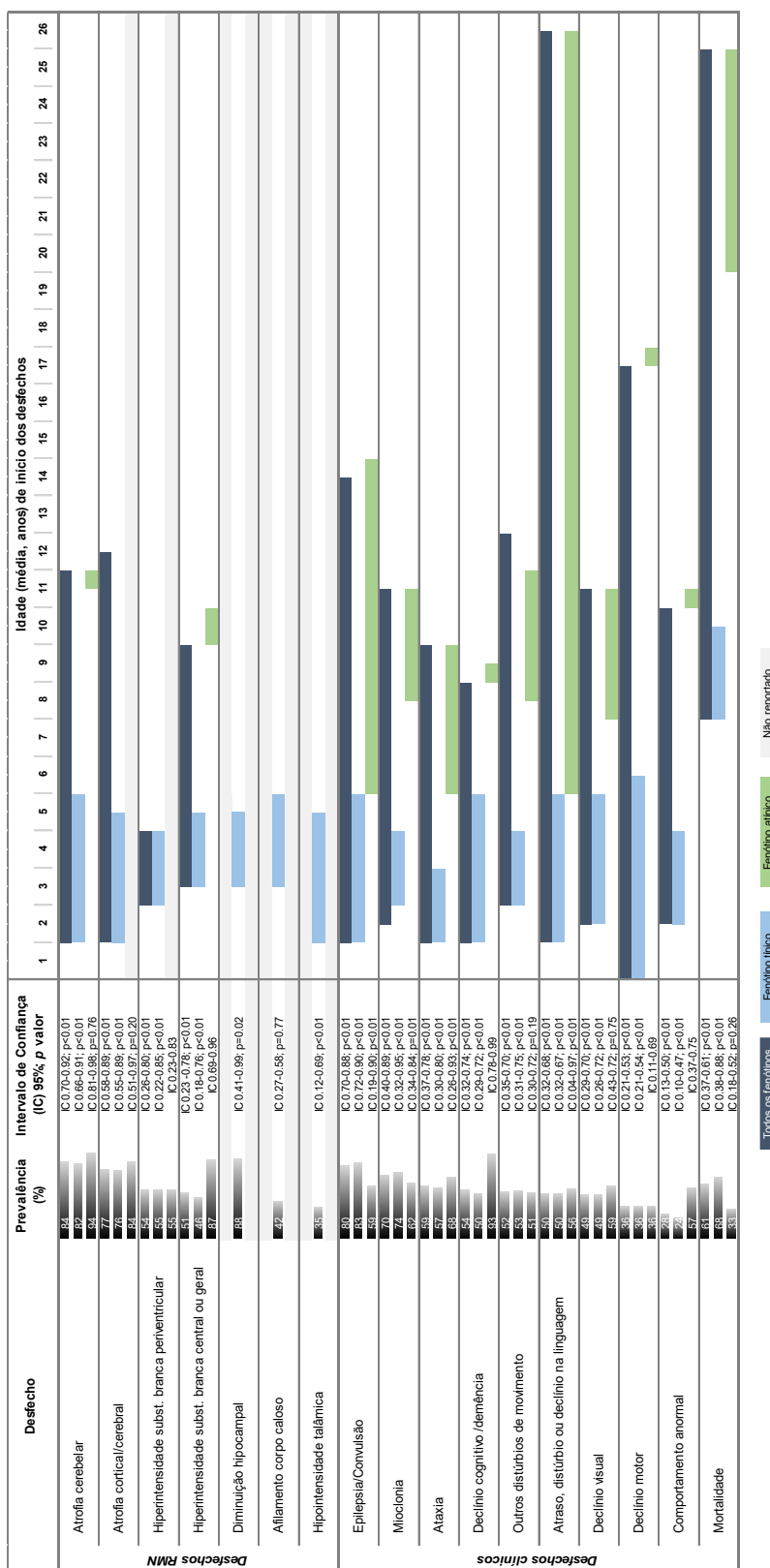


Fonte: Elaborado pelo autor (2022). Meta-análise proporcional com desfechos clínicos de pacientes com CLN2. (A) Epilepsia/Convulsão. (B) Mioclonia. (C) Ataxia. (D) Declínio cognitivo /demência. (E) Outros distúrbios de movimento [tremores, distonia, parkinsonismo, espasticidade, coreia – exceto mioclonia]. (F) Atraso, distúrbio ou declínio na linguagem. (G) Declínio visual. (H) Declínio motor. (I) Comportamento anormal. (J) Mortalidade.

7.1.5.3 Progressão da doença ao longo do tempo e prevalência dos desfechos

A Figura 12 sumariza a prevalência dos desfechos neuroradiológicos cerebrais e clínicos da CLN2 observada nos resultados da meta-análise e aponta, em formato de linha do tempo, a idade média mínima e máxima de ocorrência de cada um deles ao longo da vida. Os resultados foram concatenados de forma que as linhas horizontais apresentassem a evolução da doença em anos de idade para cada um dos desfechos, divididas em fenótipos. Tal sumário foi essencial para a visualização dos resultados e determinação da pontuação do algoritmo.

Figura 12 - Progressão da CLN2 ao longo do tempo e prevalência dos desfechos por fenótipo



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

7.1.5.4 Investigação de heterogeneidade: meta-regressão

Foram realizadas sequências de meta-regressão com a finalidade de avaliar o impacto da variável contínua comum em todos os estudos (idade dos pacientes) em cada um dos desfechos meta-analisados, uma vez que maioria deles apresentou heterogeneidade moderada e alta (JULIAN P T HIGGINS , JONATHAN J DEEKS, 2006). O painel gráfico de meta-regressões realizadas para cada um dos desfechos está disponível no Anexo 4. No eixo x foi considerada a covariável “idade”. No eixo y, a medida de frequência de cada estudo em formato de logaritmo natural. Finalmente, cada estudo foi representado por um círculo.

7.2 DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO

7.2.1 Elaboração dos pesos e pontuação do algoritmo para análise de dados

Os resultados de pesos e pontuações do algoritmo foram referenciados pelo sumário de prevalências e idade média mínima de ocorrência dos desfechos apresentado na Figura 12.

Para elaboração do algoritmo, os marcadores de RMN, os marcadores clínicos e a idade receberam pesos de 50%, 40% e 10% respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2 – Pesos para desfechos e idade

Matriz de pontuação		
Variáveis	Peso	%
Sinais Radiológicos RMN	2,5	50
Sinais clínicos	2	40
Idade	0,5	10

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Cada um dos grupos de eventos (sinais neuroradiológicos e desfechos clínicos da CLN2) recebeu pontuação fixa diretamente proporcional às prevalências indicadas pela meta-análise (maiores prevalências, maior pontuação), onde:

$$\text{Pontuação fixa do desfecho} = \frac{\text{prevalência do desfecho} \times 100}{\text{soma das prevalências do mesmo grupo}}$$

A pontuação máxima para cada desfecho foi dada por:

$$\text{Pontuação máx. do desfecho} = \text{pontuação fixa do desfecho} \times \text{peso dos grupos de eventos}$$

As Tabelas 3 e 4 apresentam os resultados das pontuações fixas e máximas de cada grupo de desfechos. O máximo de pontos para os sinais neuroradiológicos e marcadores clínicos foi de 250 e 200 pontos, respectivamente:

Tabela 3 – Pontuação do grupo de desfechos: sinais neuroradiológicos

Marcadores RMN cerebrais	Prevalência (%)	Pontos fixos	Máx. pontos
Diminuição hipocampal	88	20,4	51,0
Atrofia cerebelar	84	19,5	48,7
Atrofia cortical/cerebral	77	17,9	44,7
Hiperintensidade subst. branca periventricular	54	12,5	31,3
Hiperintensidade subst. branca central ou geral	51	11,8	29,6
Afilamento corpo caloso	42	9,7	24,4
Hipointensidade talâmica	35	8,1	20,3
			250

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Tabela 4 – Pontuação do grupo de desfechos: marcadores clínicos

Marcadores clínicos	Prevalência (%)	Pontos fixos	Máx. pontos
Epilepsia/Convulsão	80	16,7	33,5
Mioclonia	70	14,6	29,3
Ataxia	59	12,3	24,7
Declínio cognitivo /demência	54	11,3	22,6
Outros distúrbios de movimento	52	10,9	21,8
Atraso, distúrbio ou declínio na linguagem	50	10,5	20,9
Declínio visual	49	10,3	20,5
Declínio motor	36	7,5	15,1
Comportamento anormal	28	5,9	11,7
			200

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

As três séries de idade também receberam pontuação diretamente proporcional às frequências indicadas pela meta-análise, na qual:

$$\text{Frequência (\% das idades agrupadas)} = \text{Pontuação fixa da série de idades}$$

A pontuação máxima para cada idade foi dada por:

$$\text{Pontuação máx. da série de idades} = \text{pontuação fixa da série de idades} \times \text{peso da variável idade no algoritmo}$$

A Tabela 5 apresenta os resultados das pontuações fixas e máximas das séries de idades, na qual a pontuação máxima é de 50 pontos:

Tabela 5 – Pontuação das séries de idades

Idade (anos)	Frequência (%)	Pontos fixos	Máx. pontos
Série 1: 0 - 2,5 anos	59	58,8	29,4
Série 2: 2,6 - 4,0 anos	35	35,3	17,7
Série 3: > 4,1 anos	6	5,9	3,0
			50

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

7.2.2 Interpretação dos resultados da análise de dados pelo algoritmo

Os pontos da idade e de cada um dos sinais e sintomas apresentados por um determinado caso clínico (paciente) foram multiplicados pelos pesos dos respectivos grupos de eventos. A pontuação total do caso clínico (score máximo) foi dada pela soma destes produtos, onde a mínima (limite inferior, Li) é um valor nulo (zero= o caso não apresenta nenhum sinal ou sintoma de CLN2) e a máxima (limite superior, Ls) é de 500 pontos, que foram resultantes da soma das pontuações máximas dos grupos de desfechos e das séries de idades (250 pontos de marcadores neuroradiológicos + 200 pontos de marcadores clínicos + 50 pontos das séries de idades).

Aplicando-se a Regra de Sturges para o número total de observações (n=5 pontuações; mín.: 0, 50, 200, 250, máx.: 500), a construção e a amplitude (A) dos intervalos de classes da estratificação sugerida pelo algoritmo foi:

$k = 1 + 3,322 * \log_{10} (N)$ $k=1+3,322*\log_{10} (5)$ $k= 3$	$A= (Ls-Li) / k$ $A= (500-0) / 3$ $A=166,7 \sim 167$
------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------

Logo, o resultado da estratificação de suspeita de CLN2 (modelo classificatório) dada pelo algoritmo foi *baixa, média e alta* de acordo com os scores apontados pela Tabela 6:

Tabela 6 – Pontuação da estratificação de suspeita de CLN2

Score	Classificação (suspeita de CLN2)
0 – 167	Baixa
168 – 333	Média
334 – 500	Alta

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

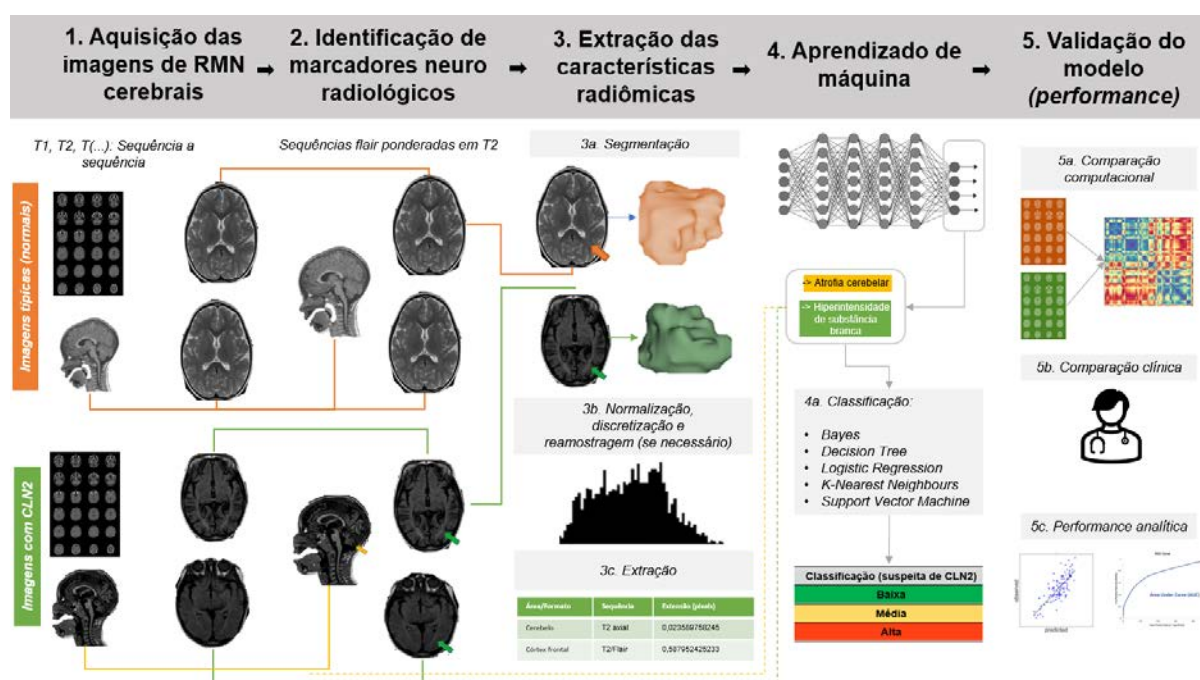
7.2.3 Modelo de análise das imagens de RMN

Utilizando qualquer um dos modelos de ML supervisionado indicados na revisão da literatura (*Naive Bayes, Decision Tree, Logistic Regression, K-Nearest Neighbours, ou Support Vector Machine*), o algoritmo poderá ser treinado e validado no futuro utilizando os passos indicados no modelo da Figura 13, que foi construído em caráter hipotético, já que o escopo do presente trabalho não envolve a utilização de imagens de RNM cerebrais reais de pacientes com CLN2.

Para treinamento do algoritmo, a aquisição das imagens de RMN deverá ser feita considerando todas as sequências disponíveis para pacientes sem CLN2 (grupo controle, em cor de laranja) e para pacientes com CLN2 (grupo de cor verde), indivíduo a indivíduo (Figura 13, passo 1). Na sequência, os biomarcadores cerebrais deverão ser apontados por um especialista (Figura 13, passo 2). No passo seguinte (Figura 13, passo 3) as características radiômicas de cada um dos biomarcadores é então segmentada de acordo com a morfologia cerebral dos dois grupos de imagens, gerando uma série de dados radiômicos que deverão ser normalizados, submetidos à discretização e reamostragem estatística, seguido da extração qualitativa e quantitativa (exemplo: idade dos pacientes, área de extensão dos biomarcadores

etc.) para a etapa seguinte de AM e classificação dos resultados (Figura 13, passo 4). Por fim, o modelo poderá ser validado (Figura 13, passo 5).

Figura 13 – Modelo de análise das imagens de RMN: passo a passo



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em relação à apresentação dos resultados do algoritmo em um cenário de análise real das imagens, pode-se considerar a validação analítica do modelo com valores preditivos positivos e/ou negativos em uma matriz de confusão, além da curva ROC (*receiver operating characteristic*) como representação gráfica da performance do modelo segundo sua taxa de sensibilidade e especificidade.

7.2.4 Resultado do cálculo amostral

O software de AI será ensinado/treinado a identificar os sinais neuroradiológicos de CLN2 com uma amostra de imagens de RMN cerebrais de pacientes já identificados com a doença contra imagens de RMN cerebrais de pacientes sem a doença (populações independentes). Considerando que os sinais neuroradiológicos entre os dois grupos sejam mensurados pelo algoritmo no futuro utilizando as médias de cada um dos desfechos neuroradiológicos (características) dentro de uma curva ROC, pode-se utilizar o *test t*.

Para calcular o tamanho da amostra, estimou-se:

- Desvio padrão, DP: Foi considerado o DP de valor máximo encontrado nos desfechos neuroradiológicos cerebrais da meta-análise (atrofia cortical; DP=1,35)
- Mínima diferença a ser detectada: Para cada desfecho de interesse do investigador no futuro, foi considerada a menor diferença (=1) que, se existir entre os dois grupos, o algoritmo desejará provar.
- Erro alfa (α): Foi utilizado o padrão de 5% (0,05), embora possa se atribuir qualquer outro valor no futuro quando o algoritmo for testado.
- Erro beta (β): Foi utilizado o padrão de 20% (Poder=80%), embora possa se atribuir qualquer outro valor no futuro quando o algoritmo for testado.

Logo, para o treinamento do algoritmo, o tamanho amostral é de 30 imagens para cada grupo. Sugere-se, por conveniência e factibilidade de aplicação do produto na prática clínica (já que é uma doença rara com múltiplos sinais), que também sejam utilizadas 30 imagens para cada grupo (doentes e não doentes) para validação do algoritmo por desfecho de interesse.

8 Discussão

O presente trabalho propôs a elaboração de um modelo conceitual de AM para aplicação de IA no rastreamento de sinais neuroradiológicos de CLN2 em imagens de RMN. As diversas doenças de diagnóstico diferencial, a escassez de evidências científicas robustas e o amplo espectro dos sinais e sintomas da maioria das doenças raras (especialmente as neurodegenerativas) determinam um cenário intrínseco mesmo para médicos especialistas, gerando a chamada “odisseia diagnóstica” para o paciente. Tal cenário exige soluções inovadoras para apoiar a jornada diagnóstica e otimizar o prognóstico dos pacientes por meio de ferramentas ou modelos digitais inteligentes. Em medicina diagnóstica, o aprendizado de máquina trouxe ao palco uma riqueza de métodos de inferência e predição que tentam analisar os biomarcadores de uma determinada doença com técnicas estatísticas avançadas (DECHERCHI *et al.*, 2021). Logo, para utilização de técnicas

de aprendizado de máquina e desenvolvimento de AM em doenças raras, é imprescindível que se conheça primeiro os biomarcadores da doença, os principais desfechos esperados e suas frequências (ou a magnitude de tais eventos) na literatura médica antes de sugerir a validação analítica e clínica de um algoritmo baseado somente na experiência clínica e opiniões dos investigadores. Por isso, para a proposta do modelo do presente trabalho, foram realizadas as etapas de revisão sistemática da literatura com meta-análise e meta-regressão para suportar quantitativamente o desenvolvimento do produto em si e cooperar racionalmente com as pontuações dadas para cada variável do modelo multimodal (desfechos e idades). Lamentavelmente, não foram encontrados na literatura médica trabalhos descrevendo o desenvolvimento de algoritmos de IA em doenças raras utilizando a etapa prévia de revisão sistemática da literatura para construir uma análise paralela aos resultados do presente trabalho. Para CLN2, a revisão sistemática realizada como “bônus acidental” neste trabalho cobriu uma importante lacuna científica sobre a falta de dados integrados e meta-analisados sobre o curso ou história natural da doença, sem excluir diferentes fenótipos, localização e idades dos pacientes. Por fim, a revisão sistemática realizada apresenta a maior coorte de pacientes com CLN2 do mundo a ser publicada em periódico científico revisado por pares para ampliar o conhecimento da doença na comunidade médica. Vale a pena ressaltar que, embora a revisão sistemática apresente dados de história natural da doença envolvendo a maior coorte de pacientes do mundo, não foram encontrados estudos com pacientes geolocalizados no continente africano. Tal ausência pode ser explicada por fatores socioeconômicos que contribuíram com a lacuna diagnóstica da doença na região.

Sobre os achados da meta-análise realizada com base em dados agrupados de 33 estudos envolvendo 930 pacientes com CLN2, foram encontradas as proporções agrupadas dos desfechos de interesse no protocolo do estudo, destacando-se a diminuição hipocampal com prevalência de 88% na população típica, a epilepsia com 80% em ambos os fenótipos da doença e, por fim, a alta e precoce proporção de mortalidade reportada em 61% dos casos com uma idade média mínima de 8,1 anos de idade. Entre outras considerações, nota-se a importância de analisar a idade média de ocorrência dos sinais e sintomas reportadas na literatura e seu potencial impacto na heterogeneidade dos resultados encontrados, principalmente para os sinais de hipointensidade talâmica, declínio

cognitivo e motor, cuja heterogeneidade dos dados foi considerada como moderada e altamente significativa do ponto de vista estatístico, assim como a associação entre idade e prevalência que, para estes desfechos, foi positiva na meta-regressão realizada (Anexo 4). Tal análise releva a importância do uso da idade como um dos critérios de pontuação do algoritmo, e não somente a prevalência dos desfechos. Outrossim, espera-se a realização de meta-análises futuras incluindo mais estudos em CLN2 por conta das novas evidências envolvendo pacientes em tratamento com alfacerliponase, uma vez que dados de *baseline* e de acompanhamento terapêutico quinzenal acabam alimentando mais informações no prontuário clínico dos pacientes, como observado gradativamente em publicações mais recentes (ESPITIA SEGURA *et al.*, 2021; ESTUBLIER *et al.*, 2021; JOHNSON *et al.*, 2020; LOURENÇO *et al.*, 2021). Por fim, o agrupamento complexo de dados de diversas fontes científicas viabilizado pela meta-análise deste trabalho, até então pioneira na literatura científica, poderá ser de grande valia em medicina baseada em evidências no futuro para definir, com maior precisão, o curso natural da CLN2 para uma abordagem diagnóstica e terapêutica interdisciplinar mais eficaz, como recomendado no último *guideline* internacional de manejo da doença (MOLE *et al.*, 2021).

Em relação aos desfechos encontrados nos exames de RMN da literatura pesquisada e seu impacto na elaboração do algoritmo, nota-se uma grande heterogeneidade nas sequências da RMN em pacientes com CLN2 e o modo de visualização dos marcadores em diferentes imagens. No geral, as sequências de RMN mais comuns encontradas para os desfechos foram T1 e T2, com baixa adesão híbrida à recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR). Além disso, não foram encontradas nos estudos incluídos na revisão sistemática informações a respeito do uso de contraste e sua influência nos desfechos reportados. Sabe-se que cada sequência apresenta um comportamento que muda a aparência do tecido cerebral no resultado do exame. Explorando-se possíveis justificativas para a heterogeneidade na aplicação de diferentes sequências, a ponderação em T1 foi predominantemente vista em desfechos cuja necessidade de diferenciação da substância branca e cinzenta era necessária (ARDICLI *et al.*, 2021; AYDIN *et al.*,

2020). Já a ponderação em T2 (sequência em que há a inversão do aspecto do tecido em relação à T1) foi predominantemente notada no desfecho de hiperintensidade de substância branca central e periventricular (AMADORI *et al.*, 2020; AYDIN *et al.*, 2020; BISWAS *et al.*, 2020). Por isso, para elaboração do algoritmo no futuro utilizando imagens reais de pacientes e os conceitos de radiômica introduzidos no presente trabalho, recomenda-se o uso de redes neurais convolucionais (*convolutional neural networks*, CNN) no processo de DL. A CNN tem se destacado na literatura médico radiológica como uma das técnicas que mais utilizam diferentes sequências de imagens em RMN para o mesmo desfecho (por exemplo, dimensionamento de tumores cerebrais), pois analisam as camadas e filtros das imagens de maneira convoluída, ou seja, ao mesmo tempo é sequencial e cumulativa nas etapas de segmentação multidimensional das imagens (LI *et al.*, 2021; SOFFER *et al.*, 2019).

Sobre a aquisição das imagens de RMN para o AM, o grupo controle foi inicialmente explorado na revisão da literatura considerando o potencial uso de imagens de doenças de diagnóstico diferencial da CLN2. Entretanto, a resposta da literatura médica para tal tentativa foi nula quando os desfechos mais prevalentes foram concatenados nos resultados do trabalho, ou seja, não foram encontradas evidências assertivas sobre doenças de diagnóstico diferencial que apresentassem juntos os três sinais de RMN e clínicos mais frequentes nessa população. Além disso, sabe-se que existem diversas doenças neuro pediátricas cuja manifestação clínica, assim como a CLN2, é também iniciada pela presença de crises epiléticas, e em idades iniciais semelhantes às encontradas na meta-análise (LIBERALESSO NORONHA, 2018). Logo, o grande número de doenças de diagnóstico diferencial de CLN2 somente para este desfecho aumentaria a complexidade e poderia diminuir a assertividade clínica do algoritmo no futuro. Por este motivo, recomendou-se que o grupo controle seja constituído de imagens de pacientes sem CLN2, e não imagens de doenças de diagnóstico diferencial.

9 Produtos da dissertação

A seguir são caracterizados/detalhados o produto principal (Produto 1: Modelo Conceitual, item 9.1), o produto paralelo dele gerado (Produto 2: Plano de aplicabilidade, item 9.2) e o produto 3: Publicação Científica, item 9.3).

9.1 Produto 1: Modelo conceitual

Para aplicar a pontuação e pesos detalhados no item 7.2.1 deste trabalho, a interface do modelo conceitual foi construída utilizando o programa Microsoft Excel® (Figura 14 e Anexo 5). No produto, observam-se cinco passos para preenchimento das informações do caso clínico a ser analisado pelo algoritmo (campos em azul). No passo 1, o usuário (médico radiologista ou técnico de saúde responsável pela realização do exame de RMN do paciente) visualiza a data de realização do exame e informa o número de identificação do paciente, cuja data de nascimento é trazida automaticamente pelo algoritmo (via sincronização do prontuário clínico da base de dados da Instituição). A data de nascimento também pode ser populada manualmente pelo usuário caso tal integração seja inviável em instituições sem prontuários digitais ou que apresentem restrições tecnológicas na integração. No passo 2, o usuário caracteriza o caso clínico (paciente) com informações dicotômicas (“sim” ou “não”) para cada um dos marcadores clínicos da CLN2. Na sequência, o passo 3 requer que seja feito o carregamento (*upload*) e análise do conjunto de imagens geradas pela máquina de RMN, cuja integração também pode ser automatizada via Interface de Programação de Aplicação (*Application Programming Interface*, API) entre a máquina de RMN e o software de IA. Após a análise das imagens, o passo 4 aponta a resposta dicotômica (“sim” ou “não”) dos marcadores neuroradiológicos identificados pelo processo de ML detalhado no item 7.2.3 deste trabalho. Por fim, o passo 5 aponta a classificação dada pelo algoritmo, em que a probabilidade de resultado da estratificação de suspeita de CLN2 (modelo classificatório) dada pelo algoritmo pode ser baixa, média e alta.

Figura 14 – Modelo conceitual do produto

A

FRONTEND	
Passo 1 Preencha os campos em azul	Passo 2 Indique no campo em azul quais dos sinais clínicos abaixo o(a) paciente apresenta
Data do exame Paciente ID Data de nascimento Idade (anos) 0,0	Epilepsia/Convulsão Mioclonia Ataxia Declínio cognitivo /demência Outros distúrbios de movimento Atraso, distúrbio ou declínio na linguagem Declínio visual Declínio motor Comportamento anormal
	Passo 3 Faça o upload das imagens de RMN e, na sequência, clique em "Analisar imagem"
	Upload Analisar imagem LOADING PLEASE WAIT...
	Passo 4 Confira o resultado da análise da imagem feita pelo algoritmo
	Diminuição hipocampal Atrofia cerebral Atrofia cortical/cerebral Hiperintensidade subst. branca periventricular Hiperintensidade subst. branca central ou geral Afilamento corpo caloso Hipointensidade talâmica
	Passo 5 Confira a classificação de probabilidade de CLN2 dada pelo algoritmo

B

FRONTEND	
Passo 1 Preencha os campos em azul	Passo 2 Indique no campo em azul quais dos sinais clínicos abaixo o(a) paciente apresenta
Data do exame Paciente ID Data de nascimento Idade (anos) 4-dez-22 xxxxxx 6-jun-19 3,5	Epilepsia/Convulsão Mioclonia Ataxia Declínio cognitivo /demência Outros distúrbios de movimento Atraso, distúrbio ou declínio na linguagem Declínio visual Declínio motor Comportamento anormal Sim Sim Sim Sim Não Sim Não Não Não
	Passo 3 Faça o upload das imagens de RMN e, na sequência, clique em "Analisar imagem"
	Upload Analisar imagem LOADING PLEASE WAIT...
	Passo 4 Confira o resultado da análise da imagem feita pelo algoritmo
	Diminuição hipocampal Atrofia cerebral Atrofia cortical/cerebral Hiperintensidade subst. branca periventricular Hiperintensidade subst. branca central ou geral Afilamento corpo caloso Hipointensidade talâmica Sim Sim Não Não Não Não Não
	Passo 5 Confira a classificação de probabilidade de CLN2 dada pelo algoritmo
	Média Encaminhar para acompanhamento genético

Fonte: Elaborado pelo autor (2022). (A) Modelo conceitual. (B) Modelo conceitual preenchido com um exemplo de caso clínico analisado pelo algoritmo.

9.2 Produto 2: Plano de aplicabilidade

O plano de aplicabilidade com propostas de como o modelo pode ser usado em um contexto de saúde pública baseado em aplicações pré-existentes para outras enfermidades, independentes de serem raras ou não, está disponível no Anexo 6.

Em resumo, o plano de aplicabilidade apresenta os requerimentos mínimos para a fonte de dados, os tipos de máquinas de RMN elegíveis para uso do algoritmo, assim como a proposta de como plugins de automatização de análise de imagens através do banco de imagens da ImageJ (SCHNEIDER; RASBAND; ELICEIRI, 2012) e reconciliação em caso de suspeita diagnóstica podem ser instalados. Adicionalmente, o plano apresenta um levantamento de quais empresas de *eHealth* possuem um *software* de IA em saúde para experimentação futura do modelo conceitual proposto.

9.3 Produto 3: Publicação científica

O esboço (*draft*) da publicação científica “*Clinical characterization and cerebral neuroradiological findings in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: a systematic review and meta-analysis of observational studies*” (Caracterização clínica e achados neuroradiológicos cerebrais em pacientes com lipofuscinose

ceroide neuronal tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais) está disponível no link do Anexo 7.

9.4 Utilidade do produto

Como descrito no plano de aplicabilidade (item 9.2, anexo 6) , o modelo conceitual de algoritmo multimodal pode ser treinado e validado usando IA no rastreamento de sinais neuroradiológicos cerebrais da doença em imagens de RMN de todos os pacientes pediátricos elegíveis pela Instituição de saúde.

Após treinamento e validação, o algoritmo poderá ser utilizado em atendimento primário na rede pública de saúde ou em ambulatórios de pediatria e/ou neurologia pediátrica como modelo piloto de rastreamento de CLN2 em pacientes com sintomatologia suspeita.

9.5 Inserção social

A CLN2 pode ser considerada como sub diagnosticada no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Ao levar em conta que deveria haver 168 novos diagnósticos de CLN2 somente em 2019 no país, o impacto do produto para a sociedade pode ser estimado por meio de hipóteses de otimização de avaliação radiológica e clínica baseadas em volume de atendimento mensal em ambulatórios de neuropediatria, por exemplo. Baseado em modelos já existentes (MOURA, 2020; RUDNICKA *et al.*, 2022), o algoritmo treinado e validado tem o potencial de rastrear um conjunto de imagens de um único caso em segundos. Aplicando-se tal premissa em um volume de prontuários já existentes e para novos pacientes (potenciais casos incidentes) e aplicando as técnicas digitalizadas pormenorizadas no plano de aplicabilidade do produto (item 9.2), certamente a jornada diagnóstica de casos de CLN2 rastreados pelo algoritmo e confirmados por exame genético será otimizada, e pode trazer grande benefício aos pacientes, cuidadores, e ao sistema público de saúde. Assim como para todas as enfermidades, o diagnóstico precoce da CLN2

viabiliza um melhor prognóstico ao paciente e alivia o ônus de tratamento da doença em cenário de desfechos individuais e populacionais no contexto de saúde pública.

10 Considerações finais

O presente trabalho propôs o desenvolvimento de um modelo conceitual modelo conceitual de algoritmo multimodal para aplicação de IA no rastreamento de sinais neuroradiológicos cerebrais da doença em imagens de RMN com a finalidade de ser treinado e validado em protocolo de estudo clínico futuro para endereçar a urgência diagnóstica da CLN2. O uso do produto na prática clínica visa a otimização da jornada diagnóstica dos pacientes, um melhor prognóstico da doença, o impacto na qualidade de vida dos cuidadores e familiares e, por fim, o impacto econômico do atraso do diagnóstico ao sistema público de saúde.

Limitações no desenvolvimento do produto não são restritas a: (i) escolha de doença rara no escopo do produto; (ii) escassez de dados robustos na literatura médica; (iii) viabilidade na aquisição de imagens em estudo futuro de treinamento e validação do algoritmo; e (iv) investimentos (recursos humanos e financeiros) para viabilizar parcerias com as empresas disponíveis no mercado de saúde digital (*eHealth*) indicadas no plano de aplicabilidade do produto (item 9.2. anexo 6). Diante de tais limitações, não foram exploradas análises de estimativa de potencial diagnóstico e custo efetividade da ferramenta no contexto deste trabalho.

Por fim, sugere-se explorar a mesma metodologia aplicada no desenvolvimento do produto principal desta dissertação para outras doenças (raras ou muito prevalentes) que tenham ou não sinais patognomônicos cerebrais ou de diagnóstico diferencial com descrição robusta na literatura médica para serem explorados em modelos futuros.

11 REFERÊNCIAS

ACOSTA, Julián N *et al.* Multimodal biomedical AI. **Nature medicine**, [s. l.], v. 28, n. September, p. 1773–1784, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36109635>.

AMADORI, Elisabetta *et al.* Targeted re-sequencing for early diagnosis of genetic causes of childhood epilepsy: The Italian experience from the “beyond epilepsy” project. **Italian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 1–9, 2020.

ARDICLI, Didem *et al.* Unraveling neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: A tertiary center experience for determinants of diagnostic delay: Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. **European Journal of Paediatric Neurology**, [s. l.], v. 33, p. 94–98, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.05.015>.

AUTTI RAININKO S L VANHANEN P SANTAVUORI, T R *et al.* **MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis I. Cranial MRI of 30 patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis** *Neuroradiology*. [S. l.]: Springer-Verlag, 1996.

AYDIN, Kürşad *et al.* MRI in CLN2 disease patients: Subtle features that support an early diagnosis. **European Journal of Paediatric Neurology**, [s. l.], v. 28, p. 228–236, 2020.

BISWAS, A. *et al.* Expanding the neuroimaging phenotype of neuronal ceroid lipofuscinoses. *In:* , 2020. **American Journal of Neuroradiology**. [S. l.]: American Society of Neuroradiology, 2020. p. 1930–1936.

DECHERCHI, Sergio *et al.* Opportunities and Challenges for Machine Learning in Rare Diseases. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. October, p. 1–7, 2021.

DEM-CHILD INTERNATIONAL NCL REGISTRY. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <http://www.bdfa-uk.org.uk/research-and-resources/dem-child-international-registry/>.

DOZIÈRES-PUYRAVEL, Blandine *et al.* Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first symptoms and presentation at diagnosis. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 528–530, 2020.

DUONG, Michael Tran; RAUSCHECKER, Andreas M.; MOHAN, Suyash. **Diverse Applications of Artificial Intelligence in Neuroradiology**. [S. l.]: W.B. Saunders, 2020.

ELLEDER, Milan *et al.* Atypical CLN2 with later onset and prolonged course: A neuropathologic study showing different sensitivity of neuronal subpopulations to TPP1 deficiency. **Acta Neuropathologica**, [s. l.], v. 116, n. 1, p. 119–124, 2008.

ESPITIA SEGURA, O. M. *et al.* “Real world effectiveness of cerliponase alfa in classical and atypical patients. A case series”. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, [s. l.], v. 27, 2021.

ESTUBLIER, Bastien *et al.* Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: The first French cohort. **European Journal of Paediatric Neurology**, [s. l.], v. 30, p. 17–21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.12.002>.

FERNÁNDEZ, Iván Sánchez *et al.* Deep learning in rare disease. Detection of tubers in tuberous sclerosis complex. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 1–17, 2020.

FOWLER, David G. A model for designing intelligent tutoring systems. **Journal of Medical Systems**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 47–63, 1991. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00993880>.

GARDNER, Emily *et al.* **Mutation update: Review of TPP1 gene variants associated with neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 disease**. [S. l.]: John Wiley and Sons Inc., 2019.

GOLDFISCHER, Evan R. Clinical Research 2021. **Urologic Clinics of North America**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 245–250, 2021.

HASANI, Navid *et al.* Artificial Intelligence in Medical Imaging and its Impact on the Rare Disease Community: Threats, Challenges and Opportunities. **PET Clinics**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 13–29, 2022.

IRIART, Jorge Alberto Bernstein *et al.* From the search for diagnosis to treatment uncertainties: Challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. **Ciencia e Saude Coletiva**, [s. l.], v. 24, n. 10, p. 3637–3650, 2019.

JOHNSON, Alexandra M. *et al.* Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: an Australian case series. **Journal of Paediatrics and Child Health**, [s. l.], v. 56, n. 8, p. 1210–1218, 2020.

JULIAN P T HIGGINS , JONATHAN J DEEKS, Douglas G Altman Simon G Thompson. Measuring inconsistency in knowledgebases. **Journal of Intelligent Information Systems**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 159–184, 2006.

KOHAN, R. *et al.* An integrated strategy for the diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis types 1 (CLN1) and 2 (CLN2) in eleven Latin American patients. **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 372–382, 2009.

LAURIS, José Roberto Pereira. **No Title**. [S. l.], 2018. Disponível em: <http://estatistica.bauru.usp.br/calculoamostral/index.php>. Acesso em: 1 nov. 2022.

LE, William Trung *et al.* **Overview of Machine Learning: Part 2: Deep Learning for Medical Image Analysis**. [S. l.]: W.B. Saunders, 2020.

LETOURNEAU-GUILLON, Laurent *et al.* **Artificial Intelligence Applications for Workflow, Process Optimization and Predictive Analytics**. [S. l.]: W.B. Saunders, 2020.

LI, Zewen *et al.* A Survey of Convolutional Neural Networks: Analysis, Applications, and Prospects. **IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems**, [s. l.], p. 1–21, 2021.

LIBERALESSO NORONHA, Paulo Breno. Epileptic syndromes in childhood. A practical approach. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, [s. l.], v. 8, n. supl 1, p. 56–63, 2018.

LOURENÇO, Charles M. *et al.* Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. **Journal of Paediatrics and Child Health**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 519–525, 2021.

MALEKI, Farhad *et al.* **Overview of Machine Learning Part 1: Fundamentals and Classic Approaches**. [S. l.]: W.B. Saunders, 2020.

MAYERHOEFER, Marius E. *et al.* Introduction to radiomics. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 488–495, 2020.

MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA, Maria *et al.* Managing CLN2 disease: a treatable neurodegenerative condition among other treatable early childhood epilepsies. **Expert Review of Neurotherapeutics**, [s. l.], p. 1–8, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de Recomendação: Alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2). Registro de Deliberação nº 720/2022**. Brasília/DF: [s. n.], 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/relatorios/2022/20220425_relatorio_706_alfacerliponase_cln2_pos_audie
ncia.pdf. .

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 7, 2009.

MOLE, Sara E. *et al.* Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2021.

MOURA, Marina. **Modelo de inteligência artificial detecta e localiza em segundos achados radiológicos em raio-x de pulmão**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.unicamp.br/unicamp/noticias/2020/04/24/modelo-de-inteligencia-artificial-detecta-e-localiza-em-segundos-achados>. Acesso em: 4 dez. 2022.

NAGENDRAN, Myura *et al.* Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies. **BMJ**, [s. l.], p. m689, 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m689>.

NICKEL, Miriam *et al.* Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. **The Lancet Child and Adolescent Health**, [s. l.], v. 2, n. 8, p. 582–590, 2018.

NITA, Dragos A.; MOLE, Sara E.; MINASSIAN, Berge A. **Neuronal ceroid lipofuscinoses**. [S. l.: s. n.], 2016.

OGNJANOVIC, Ivana. **Artificial intelligence in healthcare**. [S. l.: s. n.], 2020-. ISSN 18798365.v. 274

PATEL, Urvish K. *et al.* **Artificial intelligence as an emerging technology in the current care of neurological disorders**. [S. l.]: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG, 2019.

PEDERSEN, Mangor *et al.* Artificial intelligence for clinical decision support in neurology. **Brain Communications**, [s. l.], v. 2, n. 2, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/braincomms/article/doi/10.1093/braincomms/fcaa096/5869431>.

POLO, Tatiana Cristina Figueira; MIOT, Hélio Amante. Aplicações da curva ROC em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s. l.], v. 19, p. 13–16, 2020.

RAUSCHECKER, Andreas M. *et al.* Artificial intelligence system approaching neuroradiologist-level differential diagnosis accuracy at brain MRI. **Radiology**, [s. l.], v. 295, n. 3, p. 626–637, 2020.

RAUSCHECKER, Andreas M *et al.* Neuroradiologist-level Differential Diagnosis Accuracy at Brain MRI. **Radiology**, [s. l.], v. 00, p. 1–12, 2020.

RAVI, Daniele *et al.* Deep Learning for Health Informatics. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 4–21, 2017.

RUDNICKA, Alicja Regina *et al.* Artificial intelligence-enabled retinal vasculometry for prediction of circulatory mortality, myocardial infarction and stroke. **British Journal of Ophthalmology**, [s. l.], p. bjophthalmol-2022-321842, 2022.

SANTAVUORI, P.; VANHANEN, S. L.; AUTTI, T. **Clinical and neuroradiological diagnostic aspects of neuronal ceroid lipofuscinoses disorders**. [S. l.]: W.B. Saunders Ltd, 2001.

SARKER, Iqbal H. Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications

and Research Directions. **SN Computer Science**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 1–21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42979-021-00592-x>.

SCHNEIDER, Caroline A; RASBAND, Wayne S; ELICEIRI, Kevin W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. **Nature Methods**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 671–675, 2012. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nmeth.2089>.

SOFFER, Shelly *et al.* Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide. **Radiology**, [s. l.], v. 290, n. 3, p. 590–606, 2019.

SPECCHIO, Nicola *et al.* Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. **Epilepsia**, [s. l.], v. 58, n. 8, p. 1380–1388, 2017.

STROUP, Donna F *et al.* Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting - Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group B. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 283, p. 2008–2012, 2000.

STURGES, Herbert a. The Choice of a Class Interval Author (s): Herbert A . Sturges Reviewed work (s): Source : Journal of the American Statistical Association , Vol . 21 , No . 153 (Mar . , 1926), pp . 65- Published by : American Statistical Association Stable URL : htt. **Journal of the American Statistical Association**, [s. l.], v. 21, n. 153, p. 65–66, 1926.

UTZ, Kathrin S *et al.* Neuropsychology and MRI correlates of neurodegeneration in SPG11 hereditary spastic paraplegia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], p. 1–11, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02451-1>.

VAN MELLE, William. MYCIN: a knowledge-based consultation program for infectious disease diagnosis. **International Journal of Man-Machine Studies**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 313–322, 1978. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020737378800492>.

VAN VEEN, F; LEIJNEN, S. **The Neural Network Zoo**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://www.asimovinstitute.org/neural-network-zoo>. Acesso em: 1 ago. 2022.

WAGNER, Matthias W. *et al.* Radiomics, machine learning, and artificial intelligence—what the neuroradiologist needs to know. **Neuroradiology**, [s. l.], v. 63, n. 12, p. 1957–1967, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02813-9>.

WAN, Xiang *et al.* Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **BMC Medical Research Methodology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–13, 2014.

WANG, Jianping *et al.* Multimodal Data and Machine Learning for Detecting Specific Biomarkers in Pediatric Epilepsy Patients With Generalized Tonic-Clonic Seizures. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 9, n. December, p. 1–15, 2018.

WILLIAMS, Ruth E. *et al.* **Management Strategies for CLN2 Disease**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017.

YIN, Jiamin; NGIAM, Kee Yuan; TEO, Hock Hai. Role of Artificial Intelligence Applications in Real-Life Clinical Practice: Systematic Review. **Journal of Medical Internet Research**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. e25759, 2021. Disponível em: <https://www.jmir.org/2021/4/e25759>.

APÊNDICES

Anexo 1 - Protocolo Revisão Sistemática da Literatura

Clinical characterization and cerebral neuroradiological findings in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: a systematic review and meta-analysis of observational studies (PROSPERO ID#344030)

Mesojedovas D¹, Santos WM¹, Hirakata VN², Matte US³

¹Post-Graduation Program, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil.

²Biostatistics Department, Group of Research Post-Graduation (GPPG), Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil.

³Genetics Department, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil.

Short title: SLR CLN2 Natural History.

Corresponding author's details:

Debora Mesojedovas

Post-Graduation Program, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre/RS, Brazil. Email: debora_mesojedovas@outlook.com

ABSTRACT

Background: Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2) is a rare, neurodegenerative lysosomal storage disease caused by the deficiency of the enzyme tripeptidyl peptidase 1 (TPP1). Lack of disease awareness and the heterogeneity of presenting symptoms and its neuroradiological features may lead to delays in diagnosis.

Aim: This review characterizes CLN2 in the context of its main clinical presentations (signs and symptoms) and the primary neuroradiological finds in this population worldwide.

Data sources: Systematic literature searches of the global medical literature (eg, MEDLINE, EMBASE) as well as regional and local medical literature (eg, LILACS, SciELO) up to April 2022.

Study selection: Epidemiological observational studies (i.e., retrospective and/or prospective cohort studies, cross-sectional studies, case series, case reports, surveys).

Data extraction: Pairs of reviewers will independently screen potentially eligible articles, extract data from included studies on populations and outcomes, and assess their risk of bias.

INTRODUCTION

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2) is a rare, neurodegenerative lysosomal storage disease caused by the deficiency of the enzyme tripeptidyl peptidase 1 (TPP1). Globally, the incidence is estimated at 6-8 cases in 100,000 live births (MOLE et al., 2021). Lack of disease awareness and the heterogeneity of presenting symptoms and its neuroradiological features may lead to delays in diagnosis.

There are ad hoc reports and spread clinical evidence about the course of the CLN2 disease. The largest natural history study of CLN2 (n=140 patients) described that, at 2-3 years of age, the CLN2 disease manifested with signs of language delay, ataxias, and epilepsy. Then, signs of central nervous system degeneration become clinically evident with language regression, psychomotor developmental milestones, cognitive regression, and neuromotor impairment. The

latter presented great clinical variability and encompassed cerebellar and extrapyramidal symptoms whose severity increased over time and that ultimately lead the child to a persistent chronic vegetative state at 8-10 years of age in their typical phenotype (NICKEL et al., 2018). However, although this is the largest CLN2 natural history dataset published by the present date, there is a GAP in the medical literature on gathering all the scientific pieces of evidence around the clinical presentations (signs and symptoms) and the primary neuroradiological finds in the CLN2 population worldwide. A comprehensive and concatenated analysis of the largest possible number of CLN2 cases can help physicians around the world to better understand the clinical course of the disease and raise a diagnostic hypothesis in patients who have the same characteristics at similar ages. Moreover, a gather-polled data analysis about the disease can clarify the magnitude of those events according to the age at onset and support the early diagnosis of CLN2 disease in a real-world setting.

Therefore, we will conduct a systematic review using standard methods to describe the clinical characterization and neuroradiological finds in patients with CLN2 disease worldwide.

MATERIAL AND METHODS

Our reporting will adhere to the standard reporting methodology for systematic reviews (PRISMA) (Moher et al., 2009) and meta-analyses of observational studies in epidemiology (MOOSE) (Stroup et al., 2000). This systematic review will be registered in the PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) database.

Eligibility criteria

We will include observational studies (i.e., retrospective and/or prospective cohort studies, cross-sectional studies, case series, case reports, surveys) on patients diagnosed with or described as having CLN2, regardless of age, gender, or nationality.

Studies exclusively reporting disease prevalence or incidence will be excluded as well as non-human studies and secondary reports of clinical or observational studies such as letters and editorials and commentaries.

To address the CLN2 patient's **clinical characteristics**, we will investigate the following outcomes (the occurrence and age at onset) according to the disease phenotype (typical and atypical cases):

- Epilepsy or Seizures
- Language delay
- Ataxia
- Myoclonus
- Other movement disturbances, like tremors, dystonia, parkinsonism, spasticity, chorea
- Visual impairment/loss
- Motor impairment
- Cognitive impairment or dementia
- Behavioral abnormalities
- When reported, the occurrence of death.

To address the CLN2 patient's **neuroradiological finds**, we will investigate the occurrence and age at the exam on the following outcomes seen in brain magnetic resonance imaging (MRI) according to the disease phenotype (typical and atypical cases):

- Cortical or cerebral atrophy (also reported as cortical thinning)
- Cerebellar atrophy
- Thinning of the corpus callosum
- Hyperintensity of central or general white matter
- Hyperintensity of periventricular white matter
- Thalamic hypo intensity
- Decreased clarity of internal hippocampal architecture
- When reported, the occurrence of normal MRI

Review questions, data sources, and searches

Appendix Table 1 and Table 2 detail the review questions for the CLN2 clinical characteristics and the neuroradiological finds, respectively, as well as the terms to be used in the research (using Medical Subject Headings, MeSH). We will run the search in the global medical literature as for Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed, from 1946 to April 2022), Excerpta Medica Database (EMBASE, via Elsevier, from 1974 to April 2022), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, via Wiley, issue 8, 2020), and Web of Science (to April 2022). We will also run the search in regional and local medical literature for Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS, 1982 to April 2022), and Scientific Electronic Library Online (SciELO, 1997 to April 2022).

For gray literature, we will hand search reference lists of relevant primary studies. We will also solicit experts in the field to include additional unpublished data. The search strategy can be adapted for each database to achieve more sensitivity.

Selection of studies

Reviewers will screen all titles and abstracts identified by the literature search, obtain full-text articles of all potentially relevant studies, and evaluate them against the eligibility criteria. Reviewers will resolve disagreements by discussion or, if necessary, with third-party adjudication. We will also consider studies with results reported only as conference abstracts. We will record the selection process and document via a PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) flow diagram (Figure 1).

Data extraction

Reviewers will extract the following data using a pre-standardized data extraction form: (1) first author and year of publication; (2) country; (3) study

population; (4) sample size; (5) study design; (8) outcomes; and (9) measure of association, where available. We will avoid double-counting of participants where there were multiple publications of the same population. If there is more than one published report of the same group of CLN2 patients, the articles will be analyzed to verify whether they report different outcomes. If they present the same outcomes, data will be extracted from the most complete article.

Risk of bias assessment

For cohort and case-control studies, reviewers will assess the risk of bias with a modified version of the Ottawa-Newcastle instrument (Guyatt and Busse 2019) that includes confidence in the assessment of exposure and outcome, adjusted analysis for differences between groups in prognostic characteristics, and missing data (Guyatt and Busse 2019). The tool that will be used to evaluate cohort studies will be also applied to evaluate cross-sectional studies because there is no specific tool available for the latter.

The answers “probably yes/definitely yes” to each question will be assigned to the “low risk of bias” category; the answers “probably not/definitely not” will be assigned to the “high risk of bias” category.

Data synthesis and statistical analysis

For continuous data, we will consider the mean difference (MD), by using the random-effects model. Statistical uncertainty will be expressed with 95% confidence intervals.

Subgroup and sensitivity analyses

If possible and if there will be a minimum of two studies in each category for different disease phenotypes, the following subgroup analyses would be carried out: (1) clinical characteristics and the neuroradiological finds for typical CLN2 patients, and (2) clinical characteristics and the neuroradiological finds for atypical CLN2 patients.

If there are an adequate number of studies, we will perform a sensitivity analysis to explore the causes of heterogeneity of the results, separating studies according to study designs (eg, case-control versus cross-sectional).

Heterogeneity assessment and publication bias

We will investigate heterogeneity using the chi-square test, Q, and the I² statistic (Higgins et al., 2003). An I² value of 0–40%, 30–60%, 50–90% or 75–100% will be interpreted as not important, moderate, substantial, or considerable heterogeneity, respectively, and significance will be assumed when I² was > than 50% with a P < 0.1. We will assess publication bias through visual inspection of funnel plots for outcomes addressed in 10 or more studies.

REFERENCES

MOLE, S. E. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 16, n. 1, 1 dez. 2021.

NICKEL, M. et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. The Lancet Child and Adolescent Health, v. 2, n. 8, p. 582–590, 1 ago. 2018.

GUYATT GH, Busse JW. Modification of Ottawa-Newcastle to assess risk of bias in nonrandomized trials. <http://distillercer.com/resources/>

HIGGINS JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327:557-60.

STROUP DF et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283:2008–12.

APPENDIX

Table 1 - Medical Subject Headings (MeSH) for the bibliographical research on CLN2 clinical characteristics

P (*Patients*) = patients with CLN2
E (*Exposure*) = not applicable
C (*Comparator*) = not applicable
O (*Outcomes*) = signs and symptoms
S (*Study type*) = observational studies

Keywords: (“Neuronal Ceroid Lipofuscinosis type 2” OR “Neuronal Ceroid Lipofuscinosis type 2 disease” OR “Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis type 2” OR “CLN2” OR “CLN2 disease” OR “tripeptidyl-peptidase I deficiency” OR “tripeptidyl peptidase I deficiency” OR “TPP1 deficiency” OR “late infantile-onset” OR “LINCL”) AND (“Signs and Symptoms”[Mesh] OR “Clinical manifestations” OR “Clinical characteristics”)

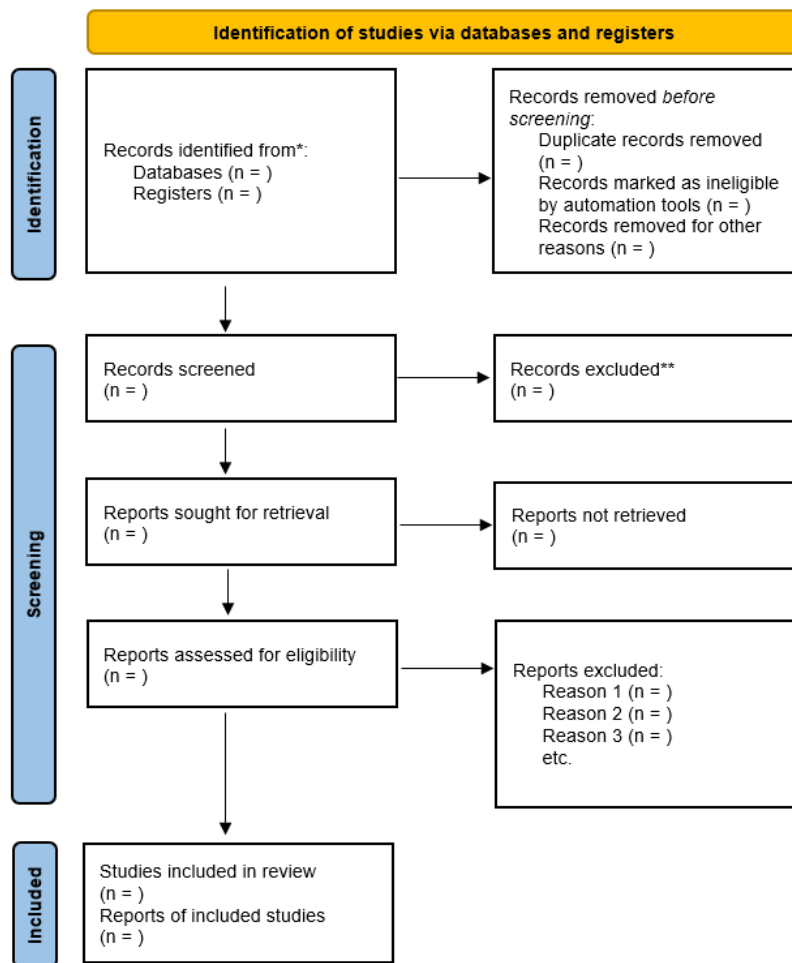
Table 2 - Medical Subject Headings (MeSH) for the bibliographical research on CLN2 and the neuroradiological finds

P (*Patients*) = patients with CLN2
E (*Exposure*) = exposure to an MRI exam
C (*Comparator*) = not applicable
O (*Outcomes*) = neuroradiological signs
S (*Study type*) = observational studies

Keywords: (“Neuronal Ceroid Lipofuscinosis type 2” OR “Neuronal Ceroid Lipofuscinosis type 2 disease” OR “Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis type 2” OR “CLN2” OR “CLN2 disease” OR “tripeptidyl-peptidase I deficiency” OR “tripeptidyl peptidase I deficiency” OR “TPP1 deficiency” OR “late infantile-onset” OR “LINCL”) AND (“Magnetic Resonance Imaging”[Mesh] OR “Brain Imaging” OR “Neuroimaging” OR “Imaging, Brain” OR “Imaging, Magnetic Resonance” OR “NMR Imaging” OR “Imaging, NMR” OR “Tomography, NMR” OR “Tomography, MR” OR “MR Tomography” OR “NMR Tomography” OR “Steady-State Free Precession MRI” OR “Steady State Free Precession MRI” OR “Zeugmatography” OR “Imaging, Chemical Shift” OR “Chemical Shift

Imagings" OR "Imagings, Chemical Shift" OR "Shift Imaging, Chemical" OR "Shift Imagings, Chemical" OR "Chemical Shift Imaging" OR "Magnetic Resonance Image" OR "Image, Magnetic Resonance" OR "Magnetic Resonance Images" OR "Resonance Image, Magnetic" OR "Magnetization Transfer Contrast Imaging" OR "MRI Scans" OR "MRI Scan" OR "Scan, MRI" OR "Scans, MRI" OR "Tomography, Proton Spin" OR "Proton Spin Tomography" OR "fMRI" OR "MRI, Functional" OR "Functional MRI" OR "Functional MRIs" OR "MRIs, Functional" OR "Functional Magnetic Resonance Imaging" OR "Magnetic Resonance Imaging, Functional" OR "Spin Echo Imaging" OR "Echo Imaging, Spin" OR "Echo Imagings, Spin" OR "Imaging, Spin Echo" OR "Imagings, Spin Echo" OR "Spin Echo Imagings" OR "MRI")

Figure 1 - PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Anexo 2 – Tabela de estudos incluídos na Revisão Sistemática da Literatura

Referência numérica	Autor	Ano	País	Desenho do estudo 1 = relato de caso 2 = série de casos 3 = caso-controle 4 = estudo de coorte (4.1 = prospectivo; 4.2 = retrospectivo) 5 = transversal	Total #CLN2 pacientes reportados	Sexo (NR = não relatado)		Fenótipo (NR = não relatado)		Metodo diagnóstico CLN2 (NR = não relatado)			Idade (anos) de toda a amostra; tipo de medida de tendência	Idade (anos) de primeiro sintoma; tipo de medida de	Idade (anos) de diagnóstico; tipo de medida de tendência	
						F	M	Típico	Atípico	Molecular (painel genético, exoma, genotipagem) e Enzimático	Molecular somente	Enzimático somente				Microscopia eletrônica
1	Amadori	2020	Italy	4.1	1	1	0	1	0	4	0	0	0	4,16; 1	3,75; 1	4,16; 1
2	Ardici	2021	Turkey	4.2	30	17	13	30	0	18	6	2	4	6,4; 3	3,0; 3	5,2; 3
3	Aydin	2020	Turkey	2	12	8	4	12	0	NR	NR	NR	NR	2-7; 4	3,0; 3	5,0; 3
4	Barisic	2003	Croatia	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	4,0; 1	4,0; 1	5,0; 1
5	Beltran	2018	Argentina	2	35	20	15	35	0	12	0	0	23	NR	3,2; 2	4,75; 2
6	Bessa	2008	Portugal	1	1	NR	NR	0	1	1	0	0	1	40; 1	10; 1	NR
7	Biswas	2020	Canada	2	5	0	5	5	0	5	0	0	0	NR	3,5; 3	5,1; 3
8	Chang	2012	China	2	9	4	5	9	0	5	0	0	4	NR	2-3,5; 4	NR
9	Dozières-Puyravel	2019	France	2	11	NR	NR	11	0	11	0	0	0	NR	2,6; 2	4,4; 2
10	Dyke	2013	USA	4.2	23	15	8	23	0	23	0	0	0	4,8; 3	NR	NR
11	Dyke	2016	USA	3	38	25	13	38	0	38	0	0	0	5; 3	NR	NR
12	Elleder	1997	Czech Republic	4.2	26	NR	NR	26	0	0	0	0	26	NR	2-3,5; 4	NR
13	Elleder	2008	Czech Republic	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	15; 1	6; 1	15; 1
14	Estublier	2020	France	2	8	4	4	7	1	8	0	0	0	NR	3,4; 2	4,16; 2
15	Gall	2021	Europe region	2	6	5	1	6	NR	6	0	0	0	NR	3,2; 2	3,2; 2
16	Giacoio	2015	Italy	2	3	2	1	0	3	3	0	0	0	NR	7,3; 2	18; 2
17	Goldberg-Stern	2009	South Arabian	1	2	1	1	2	0	2	0	0	0	5; 2	3; 1	6,5; 2
18	Gowda	2020	India	4.2	25	NR	NR	25	NR	5	0	25	22	0-7; 4	2,10; 2	NR
19	Hartikainen	1999	USA	2	2	2	0	1	1	2	0	0	2	NR	5,2; 2	NR
20	Jadav	2012	India	4.2	26	NR	NR	26	0	0	0	0	26	NR	5,03; 2	NR
21	Jadav	2014	India	4.2	34	NR	NR	34	0	0	0	0	34	5,03; 3	2,9; 2	5; 3
22	Jilani	2019	Canada	4.1	5	1	4	5	0	5	0	0	2	12; 2	2,68; 3	NR
23	Johannsen	2016	Germany	2	2	1	1	2	0	2	0	0	0	5,5; 2	3,2; 2	NR
24	Johnson	2020	Australia	2	13	10	3	13	0	12	1	0	0	NR	3; 3	3,9; 3
25	Kamate	2012	India	4.2	11	7	4	11	0	0	0	11	0	NR	3; 3	4 months to diagn
26	Kamate	2021	India	4.2	24	NR	NR	24	0	0	0	24	0	NR	4,2; 3	5,3; 3
27	Kohan	2009	Argentina	4.1	9	NR	NR	0	3	3	0	0	0	NR	9-27; 4	NR
27	Kohan	2009	Argentina	4.1	9	NR	NR	6	0	6	0	0	0	NR	2-4; 4	NR
28	Kose	2021	Turkey	4.1	3	2	1	3	0	3	0	0	0	NR	2,5; 2	4,3; 2
29	Koul	2007	Oman	2	11	1	10	11	0	2	0	9	11	NR	1-4; 4	NR
30	Lavrov	2002	Russia	2	3	2	1	3	0	3	0	0	0	4,6; 2	3,13; 2	4,6; 2
31	Lehwald	2016	USA	4.2	16	NR	NR	16	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
32	Lobel	2016	Global	4.2	13	8	5	13	0	13	0	0	0	5,5; 2	2-4; 4	5,5; 2
33	Lourenco	2021	Latin America	2	30	NR	NR	0	30	21	0	6	2	NR	6; 3	NR
34	Ługowska	2021	Poland	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	37; 1	4; 1	32; 1
35	Moore	2008	Canada	4.2	28	NR	NR	28	0	23	0	0	20	NR	2,9; 3	NR
36	Nardocci	1995	Italy	4.2	8	4	4	8	0	0	0	8	NR	2-4; 1; 4	NR	NR
37	Nickel	2018	Global	4.2	140	77	63	140	NR	140	0	0	0	NR	2,9; 3	4,5; 3
38	Nunes	2020	Brazil	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	8; 1	4; 1	5,6; 1
39	Orlin	2013	USA	4.1	25	NR	NR	25	NR	25	0	0	0	NR	4,9; 2	NR
40	Ortiz	2014	Paraguay	2	7	2	5	7	0	0	1	0	3	NR	3,1; 2	4,5; 2
41	Pardinas	2022	USA	2	17	NR	NR	17	NR	17	0	0	0	2-5; 4	2-5; 4	3-4; 4
42	Peña	2004	Venezuela	2	6	3	3	6	0	0	0	6	4-10; 4	2,9; 2	2,9; 2	NR
43	Perez-Poyato	2012	Spain	4.2	12	4	8	12	0	9	0	8	9	7,4; 2	2,2; 2	5,8; 2
44	Pesaola	2021	Argentina	4.2	11	5	6	0	11	11	0	0	0	18,11; 2	7,2; 2	NR
45	Petersen	1996	Germany	1	1	1	0	1	0	0	0	1	5,6; 1	3,9; 1	5,6; 1	
46	Puga	2000	Brazil	2	5	0	5	5	0	0	0	5	NR	3,9; 2	NR	
47	Roszkiewicz	2016	Poland	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	2,3; 1	2; 1	4; 1
48	Saini	2016	India	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	4,1; 1	3,1; 1	4,1; 1
49	Seitz	1998	Germany	2	3	1	2	3	0	0	0	3	5; 2	3; 3	5; 2	
50	Schaeffers	2021	Netherlands	2	2	1	1	2	0	2	0	0	0	NR	2,16; 1	3,6; 1
51	Segura	2021	Colombia	2	8	3	2	0	5	5	0	0	0	10; 2	4; 3	NR
51	Segura	2021	Colombia	2	8	1	2	3	0	3	0	0	0	5; 2	2; 2	NR
52	Simonati	2000	Italy	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	8; 1	0,33; 1	6; 1
53	Sleat	1999	USA	4.2	74	NR	NR	74	0	0	74	0	74	NR	2,8; 2	NR
54	Specchio	2017	Italy	4.2	14	8	6	14	0	14	0	0	0	4,3; 3	3; 3	4,2; 2
55	Steinfeld	2002	Germany	4.2	22	6	16	22	0	22	0	0	22	NR	NR	NR
56	Teixeira	2003	Portugal	4.2	14	NR	NR	14	0	0	2	8	14	NR	3; 2	NR
57	Toppu	2004	Turkey	4.2	11	6	5	11	0	0	0	6	11	NR	2,9; 2	NR
58	Uygur	2020	Turkey	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0,0725; 1	0,0725; 1	0,0725; 1
59	Wang	2010	China	1	1	NR	NR	1	0	1	0	0	1	NR	3,5; 1	NR
60	Weinaju	2006	China	4.2	119	NR	NR	119	0	0	119	0	119	NR	2-3; 4	NR
61	Wibbeler	2021	Global	2	14	6	8	0	14	14	0	0	0	NR	5,9; 3	10,8; 3
62	Wisniewski	1993	USA	4.2	9	3	6	9	0	0	0	9	NR	2,5-3,5; 4	NR	NR
63	Wisniewski	1999	Global	4.2	5	1	4	0	5	5	0	0	5	NR	6-8; 4	NR
64	Wju	2002	Canada	4.2	20	NR	NR	20	0	0	20	0	14	NR	2,7; 2	NR
65	Wong	2019	Taiwan	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	3; 1	3; 1	3; 1
66	Worgall	2007	Global	2	18	9	9	18	0	0	18	0	18	NR	3,6; 2	4; 2
67	Yu	2015	China	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	5; 1	3,2; 1	5; 1
68	Zhong	2000	Global	4.2	13	NR	NR	13	0	0	13	0	13	NR	2,9; 2	NR

Atrofia cortical/cerebral			Atrofia cerebelar			Afilamento corpo caloso			Hiperintensidade subst. branca central ou geral			Hiperintensidade subst. branca periventricular		
N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD, NR = não relatado)	N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD, NR = não relatado)	N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD, NR = não relatado)	N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD, NR = não relatado)	N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD, NR = não relatado)
1	3,8; 1	FLAIR	1	3,8; 1	FLAIR	0	NR	NR	1	3,8; 1	T2	1	3,8; 1	T2
19	4,1; 2	FLAIR	22	4,1; 2	FLAIR	0	NR	NR	13	4,1; 2	FLAIR	0	NR	NR
8	3,9; 3	T1 and T2	11	3,9; 3	T1 and T2	6	3,9; 3	T1 and T2	10	3,9; 3	T2	0	NR	NR
0	NR	NR	1	5,0; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	24	3,5; 3	NR	0	NR	NR	1	3,5; 3	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
4	8,7; 3	T2/FLAIR	4	8,7; 3	T2/FLAIR	0	NR	NR	0	NR	NR	5	8,7; 3	T2
1	NR	NR	8	NR	NR	0	NR	NR	2	NR	NR	1	NR	NR
4	4; 2	NR	4	4; 2	NR	0	NR	NR	1	4,6; 1	NR	0	NR	NR
23	4,8; 3	T1, T2 and FLAIR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
38	5; 3	T1	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
7	3,5; 3	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
2	NR	NR	4	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
1	NR	T2	1	NR	T2/FLAIR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
25	2,10; 2	NR	25	2,10; 2	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	1	4,3; 1	T1	0	NR	NR
26	5,0; 2	T2	11	5,0; 2	T2	0	NR	NR	17	5,0; 3; 2	T2/FLAIR	8	5,0; 2	T2/FLAIR
26	5,0; 3	T2	11	5,0; 3	T2	0	NR	NR	17	5,0; 3	T2	8	5,0; 3	T2
3	8; 2	NR	2	6; 2	NR	0	NR	NR	1	3; 1	NR	0	NR	NR
1	3,5; 1	NR	1	3,5; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
7	3,6; 2	1,5-3T	8	3,6; 2	1,5-3T	5	3,6; 2	1,5-3T	10	3,6; 2	1,5-3T	0	NR	NR
2	NR	NR	11	NR	NR	0	NR	NR	1	5; 1	T2	0	NR	NR
1	NR	NR	24	NR	NR	0	NR	NR	1	NR	NR	0	NR	NR
3	19; NR	NR	3	19; NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	3	19; NR	NR
2	5; 2	NR	4	4,2; 2	NR	1	5; 1	NR	1	4; 1	NR	0	NR	NR
1	6; 1	NR	1	6; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
11	2,46; 2	NR	11	2,46; 2	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
3	4,6; 2	T2	3	4,6; 2	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
13	5,5; 2	T1	13	5,5; 2	T1	0	NR	NR	13	5,5; 2	T1	13	5,5; 2	T1
23	12,5; 2	NR	28	11,6; 2	NR	0	NR	NR	26	10; 2	NR	0	NR	NR
1	28; 1	NR	1	28; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
8	5; 2	NR	8	5; 2	NR	0	NR	NR	1	6; 1	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
1	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
7	3,44; 2	NR	7	3,44; 2	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
6	2,9; 2	T1; T2	6	2,9; 2	T1; T2	0	NR	NR	0	NR	NR	6	2,9; 2	T1; T2
11	3,9; 2	NR	11	3,9; 2	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	1	3,8; 1	T1
11	NR	NR	11	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	6	NR	NR
1	5; 1	T2	1	5; 1	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	1	5; 1	T2
3	4,5; 2	NR	4	7,2; 2	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
1	2,3; 1	NR	1	2,3; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
1	4,1; 1	NR	1	4,1; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
3	5; 2	T2	3	5; 2	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	3	5; 2	T2
1	3,5; 1	T3	1	3,5; 1	T3	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
1	4; 1	T2	1	4; 1	T2	1	4; 1	T2	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
6	3,8; 3	T2	14	3,8; 3	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	11	3,8; 3	T2
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
14	NR	NR	14	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
4	3; 2	NR	4	3; 2	NR	4	6; 1	NR	0	NR	NR	4	3; 2	NR
1	0,0725; 1	NR	1	0,0725; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
1	3,5; 1	NR	1	3,5; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
7	3,6; 2	T2	7	3,6; 2	T2	0	NR	NR	7	3,6; 2	T2	7	3,6; 2	T2
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
18	2; 10; 4	T1	18	2; 10; 4	T1	0	NR	NR	18	2; 10; 4	T1	18	2; 10; 4	T1
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR

Hipointensidade talâmica (<i>thalamic hypointensity</i>)			Diminuição hipocampal			RNM dentro da normalidade			Outros desfechos			
N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD; NR = não relatado)	N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD; NR = não relatado)	N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD; NR = não relatado)	Desfecho (NR = não relatado)	N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Sequência RMN (T1, T2, T3, FLAIR ou PD; NR = não relatado)
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Enlarged IV ventr	1	3,8; 1	T1
0	NR	NR	0	NR	NR	1	NR	NR	NR	0	NR	NR
1	3,9; 3	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	4	3,5; 3	NR	Enlarged subarac	6	3,5; 3	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
5	8,7; 3	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	Hyperintensity Co	3	8,7; 3	T2
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Arachnoid cysts	1	2,9; 1	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Enlarged subarac	1	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
2	2,10; 2	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Enlarged tempor	1	4,3; 1	T2
6	5,03; 2	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	Leucoencephalop	17	5,03; 2	T2
6	5,03; 3	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
1	3; 1	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Arachnoid cysts	1	5; 1	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
5	3,6; 2	1,5-3 T	7	3,6; 2	1,5-3 T	0	NR	NR	Ventriculomegal	10	3,6; 2	1,5-3 T
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Enlarged IV ventr	2	5; 2	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
1	6	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
13	5,5; 2	T1	13	5,5; 2	T1	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Basal Ganglia Ind	1	4	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
3	2,9; 2	T1; T2	0	NR	NR	0	NR	NR	Basal Ganglia Ind	3	2,9; 2	T1; T2
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Enlarged IV ventr	1	5; 1	T2
0	NR	NR	0	NR	NR	1	4; 1	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
3	5; 2	T2	0	NR	NR	0	NR	NR	Basal Ganglia Ind	1	4; 1	T2
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Ventriculomegal	1	3,5; 1	T3
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	Ventriculomegal	1	4; 1	T2
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	2	3,75; 2	T2	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
2	3; 2	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	7	3,6; 2	T2	0	NR	NR	Ventriculomegal	7	3,6; 2	T2
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
18	2-10; 4	T1	18	2-10; 4	T1	0	NR	NR	Ventriculomegal	18	2-10; 4	T1
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR
0	NR	NR	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	0	NR	NR

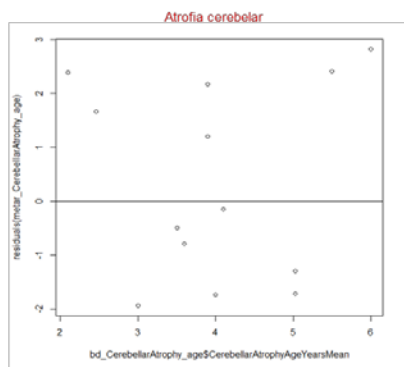
Epilepsia/Convulsao		Atraso, distúrbio ou declínio na		Ataxia		Mioclonia (<i>Myoclonus</i>)		Outros distúrbios de movimento:		Declínio visual	
n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado
1	3,75; 1	1	3,75; 1	1	3,75; 1	0	NR	1	3,75; 1	0	NR
21	3,0; 3	13	3,0; 3	4	3,0; 3	11	3,0; 3	17	3,0; 3	2	3,0; 3
10	3,0; 3	1	3,0; 3	8	3,0; 3	0	NR	0	NR	0	NR
1	4,5; 1	0	NR	1	5,0; 1	1	5,0; 1	1	5,0; 1	0	NR
19	3,2; 2	10	3,2; 2	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
1	10; 1	0	NR	0	NR	1	4; 1	0	NR	0	NR
4	3,5; 3	4	3,5; 3	0	NR	0	NR	0	NR	3	3,5; 3
8	2-3,5; 4	1	2-3,5; 4	7	2-3,5; 4	0	NR	0	NR	5	2-3,5; 4
7	2,6; 2	3	2,6; 2	1	4; 1	0	NR	0	NR	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
26	2-3,5; 4	15	2-3,5; 4	26	2-3,5; 4	0	NR	0	NR	1	NR
0	NR	1	4; 1	0	NR	0	NR	0	NR	1	8; 1
8	3,4; 2	8	3,4; 2	8	3,4; 2	0	NR	0	NR	8	3,4; 2
6	2,9-3,7; 4	6	NR	2	NR	0	NR	0	NR	0	NR
0	NR	1	9; 1	2	22,5; 2	3	22,5; 2	3	22,5; 2	0	NR
2	3; 1	2	2; 2	1	4; 1	0	NR	0	NR	0	NR
25	2,10; 2	0	NR	25	2,10; 2	0	NR	0	NR	0	NR
2	11,7; 2	0	NR	1	5,0; 1	0	NR	1	6,0; 1	2	6,5; 2
18	5,03; 2	0	NR	0	NR	0	NR	11	5,03; 2	7	5,03; 2
29	3; 3	9	3; 3	20	3; 3	27	3; 3	32	3; 3	20	3; 3
5	NR	1	3; 1	4	NR	0	NR	0	NR	2	NR
2	3,1; 2	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
12	3; 3	10	NR	5	NR	0	NR	0	NR	1	7; 1
11	NR	0	NR	6	NR	0	NR	2	NR	0	NR
24	NR	0	NR	11	NR	0	NR	0	NR	0	NR
3	9-27; 4	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
6	3; 2	0	NR	2	NR	0	NR	2	NR	3	NR
2	6; 2	0	NR	0	NR	2	6; 2	2	6; 2	1	6; 1
10	2,46; 2	0	NR	2	2,46; 2	0	NR	0	NR	0	NR
3	3,13; 2	2	4; 2	2	3,7; 2	2	5,7; 2	3	4,1; 2	1	3,6; 1
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
13	2-4; 4	13	4-7,5; 4	0	NR	0	NR	0	NR	13	4-7,5; 4
27	7,26; 2	30	10,68; 2	27	8,72; 2	22	11,3; 2	18	12,34; 2	18	11,47; 2
0	NR	1	4; 1	1	22; 1	0	NR	1	22; 1	1	32; 1
28	3; 3	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	22	4; 3
4	3,5; 2	0	NR	7	3,5; 2	7	3,5; 2	0	NR	4	8,5; 2
140	3; 3	42	2,9; 3	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
1	4; 1	0	NR	1	4; 1	1	4; 1	1	4,5; 1	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	25	4,9; 2
7	3,02; 2	1	1; 1	3	3,37; 2	6	3,53; 2	5	4; 2	3	4,73; 2
17	2-5; 4	14	2-5; 4	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
5	2,5; 2	1	3; 1	6	2,5; 2	5	2,5; 2	0	NR	6	2,5; 2
6	2,2; 2	5	2,2; 2	12	4; 3	11	4,7; 3	10	4,9; 3	10	3,8; 3
5	14,7; 2	2	26,2; 2	8	10,2; 2	5	8,7; 2	4	8,7; 2	6	7,9; 2
1	3,9; 1	0	NR	1	4,9; 1	1	4,9; 1	1	4,9; 1	1	4,9; 1
1	2,5; 1	2	4; 2	3	NR	2	NR	2	NR	3	NR
1	2,3; 1	1	4; 1	1	2,3; 1	1	4; 1	1	4; 1	0	NR
1	4,1; 1	1	4,1; 1	1	4,1; 1	1	4,1; 1	1	4,1; 1	0	NR
2	1,5; 2	0	NR	2	1,5; 1	1	4,5; 1	0	NR	0	NR
1	3,5; 1	1	2; 1	0	NR	0	NR	1	3,25; 1	0	NR
4	5; 2	3	5; 2	2	5; 2	0	NR	1	5; 2	0	NR
3	2; 2	3	2; 2	1	2; 2	0	2; 2	1	2; 2	0	NR
1	3; 1	1	3; 1	0	NR	0	NR	1	3; 1	1	5; 1
41	2,85; 2	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	3	3,17; 2
14	3,2; 3	14	3; 2	0	NR	1	2,8; 1	2	3; 2	12	4,5; 3
16	3; 2	16	3; 2	0	NR	0	NR	0	NR	16	4; 2
11	3; 2	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	9	4,5; 2
10	2,9; 2	0	NR	0	NR	11	NR	5	NR	11	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
1	3,5; 1	1	3,5; 1	1	3,5; 1	1	3,5; 1	1	3,5; 1	1	6; 1
33	2-3; 4	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	14	2-3; 4
4	5,9; 3	3	5,9; 3	4	5,9; 3	0	NR	0	NR	0	NR
9	3,6; 2	0	NR	9	3,07; 2	0	NR	9	4,5; 2	9	5,5; 2
4	6-8; 4	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
9	2,9; 2	2	2,5; 2	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
1	3; 1	1	3; 1	0	NR	1	3; 1	0	NR	1	5; 1
18	3,1; 3	18	3,1; 3	0	NR	18	3,3; 3	10	3,3; 3	8	4,8; 2
1	3,2; 1	1	3,9; 1	0	NR	0	NR	0	NR	0	NR
5	2,9; 2	2	2,6; 1	0	NR	0	NR	0	NR	4	5,25; 2

Declínio motor		Declínio cognitivo/Demência		Comportamento anormal		Morte		Outros desfechos		
n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	n pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado	Desfecho	N pacientes	Idade (anos); tipo de medida de tendência central 1 = número absoluto 2 = média 3 = mediana 4 = alcance NR = não relatado
1	3,75; 1	1	3,75; 1	0	NR	0	NR	NR	0	NR
8	3,0; 3	8	3,0; 3	11	3,0; 3	13	9,5; 3	NR	0	NR
2	3,0; 3	2	3,0; 3	0	NR	0	NR	NR	0	NR
1	5,0; 1	1	5,0; 1	0	NR	0	NR	Reduced cerebro	1	5,0; 1
5	3,2; 2	0	NR	0	NR	0	NR	Sensory alteratio	1	3,2; 2
1	10; 1	1	10; 1	0	NR	0	NR	NR	0	NR
0	NR	4	3,5; 3	2	3,5; 3	0	NR	NR	0	NR
1	2-3,5; 4	9	2-3,5; 4	0	NR	0	NR	NR	0	NR
3	2,6; 2	3	3; 1	0	NR	0	NR	NR	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
26	2-3,5; 4	26	2-3,5; 4	0	NR	11	NR	Microcephaly	4	2-3,5; 4
1	8; 1	1	8; 1	0	NR	0	NR	NR	0	NR
8	3,4; 2	8	3,4; 2	0	NR	0	NR	NR	0	NR
5	NR	1	NR	1	NR	0	NR	NR	0	NR
3	11,7; 2	2	7,5; 2	0	NR	0	NR	NR	0	NR
2	3,5; 2	2	4,0; 2	0	NR	0	NR	Vomiting	1	3,0; 1
0	NR	25	2,10; 2	0	NR	0	NR	Abnormal eye fin	23	2,10; 2
2	6,5; 2	2	6,5; 2	1	12,0; 1	0	NR	NR	0	NR
6	5,03; 2	1	5,03; 1	2	5,03; 2	0	NR	NR	0	NR
27	3; 3	29	3; 3	19	3; 3	34	9; 3	Pyramidal feature	22	3; 3
5	6; 2	5	6; 2	3	2; 2	4	10,25; 2	NR	0	NR
2	3,1; 2	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
1	6,6; 1	1	NR	0	NR	7	8,6; 2	NR	0	NR
3	NR	7	NR	0	NR	0	NR	Hypercholesterol	1	NR
11	NR	24	NR	0	NR	14	9; 3	NR	0	NR
0	NR	3	9-27; 4	0	NR	1	27; 1	NR	0	NR
4	NR	5	NR	1	4; 1	1	9; 1	NR	0	NR
2	6; 2	0	NR	0	NR	1	8; 1	Nystagmus (Eye n	1	6; 1
0	NR	5	2,46; 2	0	NR	7	9; 2	NR	0	NR
3	3,4; 3	2	4,8; 2	1	3; 1	0	NR	NR	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	Sleep disturbance	16	NR
13	4-7,5; 4	13	4-7,5; 4	0	NR	0	NR	NR	0	NR
0	NR	28	9,3; 2	17	10,88; 2	8	19,5; 3	Swallowing diffic	23; 18; 12	8; 13,47; 12,75; 2 m
0	NR	1	32; 1	0	NR	0	NR	Cardiomyopathy	1	4; 1
2	NR	6	NR	0	NR	27	8,6; 3	NR	0	NR
4	3,6; 2	4	3,6; 2	0	NR	0	NR	NR	0	NR
30	NR	7	NR	12	NR	20	10; 1	NR	0	NR
1	4,5; 1	1	4,5; 1	0	NR	0	NR	NR	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
5	4,6; 2	2	5,5; 2	1	4,1	4	11,9	NR	0	NR
14	2,5; 4	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
6	2,5; 2	6	2,5; 2	0	NR	0	NR	NR	0	NR
11	4,5; 3	11	4; 3	0	NR	0	NR	Swallowing diffic	9	5,4; 3
4	17,5; 2	0	NR	0	NR	5	25,8; 2	Swallowing diffic	3	14; 2
1	4,9; 1	1	4,9; 1	0	NR	0	NR	Microcephaly	1	4,9; 1
2	NR	4	NR	1	NR	0	NR	NR	0	NR
1	4; 1	1	4; 1	1	4; 1	0	NR	Swallowing diffic	1	4; 1
0	NR	1	4,1; 1	0	NR	0	NR	NR	0	NR
1	4,5; 1	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
1	2,16; 1	1	3,8; 1	1	3,5; 1	0	NR	Sleep disturbance	1	3,3; 1
0	NR	3	5; 2	0	NR	0	NR	NR	0	NR
0	NR	1	2; 2	0	NR	0	NR	NR	0	NR
1	2,5; 1	1	8; 1	1	3; 1	0	NR	Hypotonia	1	0,33; 1
3	3; 2	11	2,62; 2	0	NR	74	8,1; 2	NR	0	NR
2	3; 2	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
16	3; 2	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
10	3; 2	10	4; 2	4	2,5; 2	5	10,25; 2	NR	0	NR
1	3; 1	11	NR	11	NR	0	NR	NR	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	1	0,37; 1	Hypotonia	1	0,0725; 1
1	3,5; 1	1	3,5; 1	1	3,5; 1	0	NR	NR	0	NR
13	2-3; 4	44	2-3; 4	9	2-3; 4	0	NR	NR	0	NR
0	NR	0	NR	0	NR	0	NR	NR	0	NR
0	NR	9	3,38; 2	0	NR	9	9; 2	NR	0	NR
0	NR	4	6-8; 4	0	NR	3	32; 2	NR	0	NR
1	0,9; 1	6	2,26; 2	0	NR	0	NR	NR	0	NR
1	4; 1	1	4; 1	0	NR	0	NR	Sleep disturbance	1	4; 1
17	3,6; 2	0	NR	0	NR	0	NR	Swallowing diffic	15	NR
1	4,3; 1	1	4,3; 1	0	NR	0	NR	NR	0	NR
1	5; 1	2	6; 2	2	4; 2	0	NR	NR	0	NR

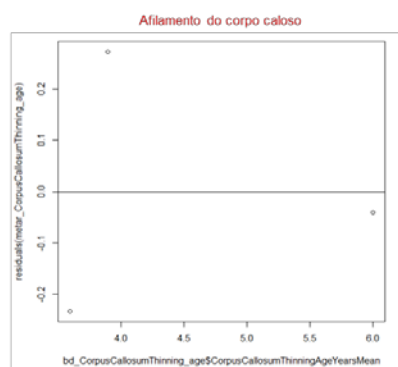
Rob ONLY for case series (JBI instrument)											
Author	Year	1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	5. Did the case series have complete inclusion of participants?	6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	8. Were the outcomes or follow-up results of cases clearly reported?	9. Was there clear reporting of the site(s)/clinic(s) demographic information?	10. Was statistical analysis appropriate?
Aydin	2020	1	1	1	1	3	1	1	3	1	1
Beltran	2018	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1
Biswas	2020	1	1	4	1	2	1	1	1	1	1
Chang	2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Dozières-Puyran	2019	1	1	1	1	1	1	1	4	1	1
Estublier	2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gall	2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Giacopo	2015	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1
Hartikainen	1999	1	1	4	1	1	1	1	1	1	1
Johannsen	2016	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
Johnson	2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Koull	2007	1	1	1	1	1	1	1	4	1	1
Lavrov	2002	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lourenco	2021	3	1	1	1	1	1	1	3	1	1
Ortiz	2014	3	1	1	4	1	1	1	1	1	1
Pardinas	2022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pena	2004	1	1	1	1	3	1	1	4	1	1
Puga	2000	1	1	1	1	1	1	1	4	1	1
Seltz	1998	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1
Schaefers	2021	1	1	4	1	1	1	1	1	1	1
Segura	2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Segura	2021	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1
Wibbeler	2021	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1
Worgall	2007	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1

Rob ONLY for COHORT and CASE-CONTROL (Ottawa-Newcastle instrument)									
Author	Year	1. Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	2. Can we be confident in the assessment of exposure?	3. Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study	4. Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these prognostic variables?	5. Can we be confident in the presence or absence of prognostic factors?	6. Can we be confident in the assessment of outcome?	7. Was the follow up of cohorts adequate?	8. Were co-interventions similar between groups?
Amadori	2020	2	1	2	1	1	1	1	N/A
Ardici	2021	1	4	1	1	1	1	1	N/A
Dyke	2013	3	1	1	3	3	1	1	N/A
Elleder	1997	1	1	2	1	1	4	1	N/A
Gowda	2020	2	4	2	2	1	1	1	N/A
Jadav	2012	2	2	3	4	1	1	1	N/A
Jadav	2014	2	2	2	2	3	3	3	N/A
Jiliani	2019	2	1	1	1	2	2	2	N/A
Kamate	2012	2	1	1	1	2	2	2	N/A
Kamate	2021	2	1	1	1	2	2	2	N/A
Kohan	2009	2	2	2	2	2	1	1	N/A
Kohan	2009	2	2	3	3	2	1	1	N/A
Kose	2021	2	2	2	2	2	1	1	N/A
Lehwald	2016	2	2	2	2	2	1	1	N/A
Lobel	2016	2	2	3	2	2	1	1	N/A
Moore	2008	2	2	2	2	2	1	1	N/A
Nardocci	1995	3	2	2	2	2	1	1	N/A
Nicke	2018	2	2	3	3	2	2	2	N/A
Orlin	2013	2	2	2	4	2	2	2	N/A
Perez-Poyato	2012	1	2	2	1	1	3	2	N/A
Pesaola	2021	2	2	2	1	1	3	2	N/A
Sleat	1999	2	2	2	1	1	3	2	N/A
Specchio	2017	2	2	2	3	1	3	2	N/A
Steinfeld	2002	3	2	2	3	1	3	1	N/A
Teixeira	2003	2	2	2	3	3	3	1	N/A
Topcu	2004	2	2	3	3	1	1	1	N/A
Weinalu	2006	2	2	2	3	1	1	1	N/A
Wisniewski	1993	2	1	1	1	3	1	1	N/A
Wisniewski	1999	2	1	1	1	3	1	1	N/A
Wju	2002	1	1	1	3	1	1	1	N/A
Zhong	2000	4	3	2	2	1	1	1	N/A

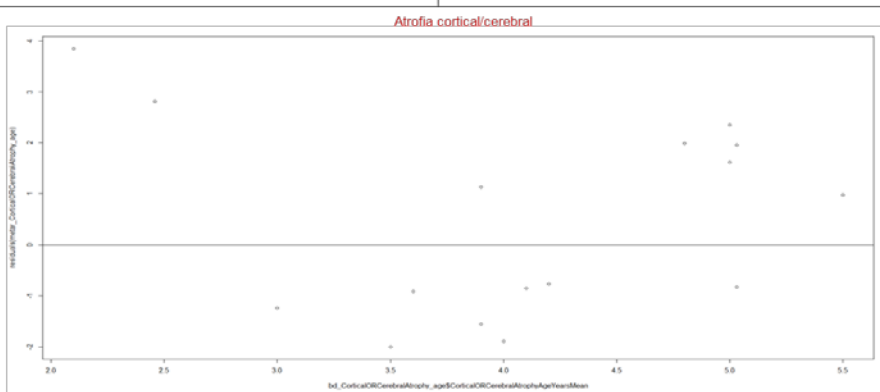
Anexo 4 – Meta-regressão



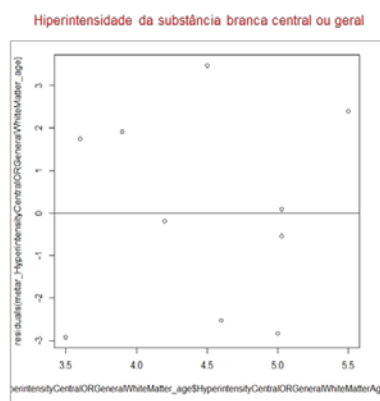
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
1.9505	1.9213	1.0152	0.3100	-1.8152	5.7163
-0.1924	0.4647	-0.4139	0.6789	-1.1032	0.7185



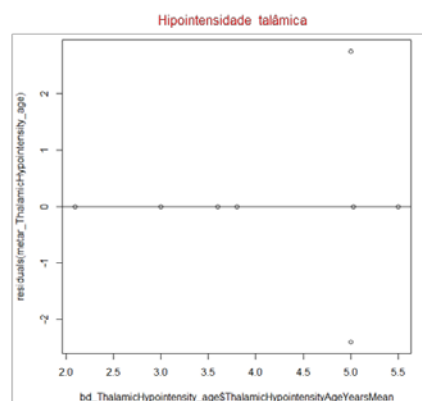
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
0.1857	1.4916	0.1245	0.9009	-2.7378	3.1091
-0.1175	0.3291	-0.3571	0.7210	-0.7625	0.5275



estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-1.2962	2.1289	-0.6088	0.5426	-5.4688	2.8765
0.6574	0.5160	1.2741	0.2026	-0.3539	1.6687



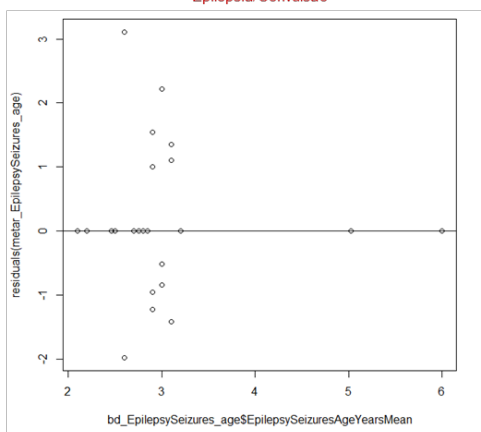
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-3.2787	5.0394	-0.6506	0.5153	-13.1557	6.5984
0.7603	1.1167	0.6808	0.4960	-1.4284	2.9490



estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-2.4423	3.5614	-0.6858	0.4928	-9.4226	4.5379
0.9383	5.0433	0.1860	0.8524	-8.9464	10.8229
1.9723	5.0148	0.3933	0.6941	-7.8566	11.8012
0.0445	5.0906	0.0087	0.9930	-9.9330	10.0219
3.2979	4.3915	0.7510	0.4527	-5.3093	11.9051
1.2384	5.0040	0.2475	0.8045	-8.5693	11.0461
5.7382	5.1863	1.1064	0.2685	-4.4268	15.9031

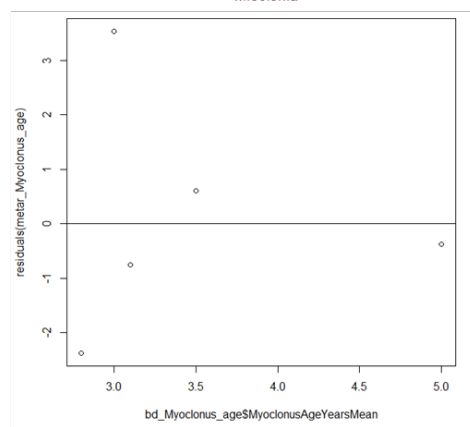
Hiperintensidade da substância branca periventricular e diminuição hipocampal. meta-regressão não aplicável

Epilepsia/Convulsão



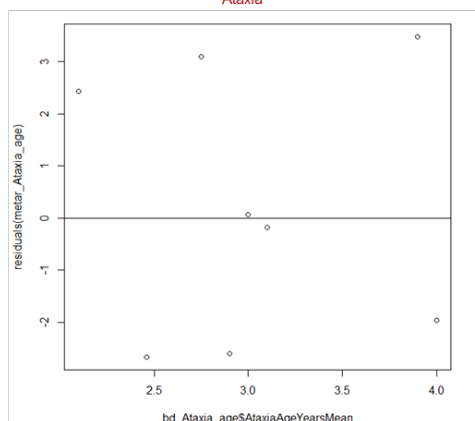
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.9578	1.5713	-0.6096	0.5421	-4.0375	2.1219
4.8897	2.6335	1.8567	0.0634	-0.2719	10.0512
0.9578	2.2868	0.4189	0.6753	-3.5242	5.4399
3.2604	2.4487	1.3315	0.1830	-1.5389	8.0598
4.5132	2.6369	1.7116	0.0870	-0.6550	9.6814
3.4917	2.0476	1.7053	0.0881	-0.5215	7.5050
3.4427	2.4453	1.4079	0.1592	-1.3499	8.2354
4.9281	2.6332	1.8715	0.0613	-0.2329	10.0891
2.5673	2.3444	1.0951	0.2735	-2.0276	7.1622
1.1749	2.2250	0.5280	0.5975	-3.1861	5.5359
1.7178	1.7838	0.9630	0.3355	-1.7783	5.2139
2.7775	1.8762	1.4804	0.1388	-0.8998	6.4548
3.2195	1.9158	1.6805	0.0929	-0.5354	6.9745
1.1297	2.2386	0.5046	0.6138	-3.2578	5.5172
1.7688	2.2531	0.7850	0.4324	-2.6473	6.1848
4.2537	2.6401	1.6112	0.1071	-0.9208	9.4282

Mioclonia



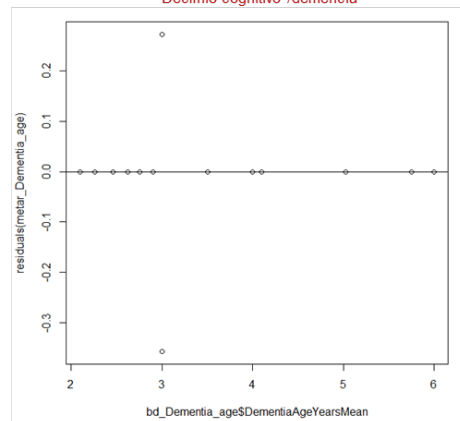
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-3.9636	4.4781	-0.8851	0.3761	-12.7406	4.8134
1.3472	1.2570	1.0717	0.2838	-1.1165	3.8108

Ataxia



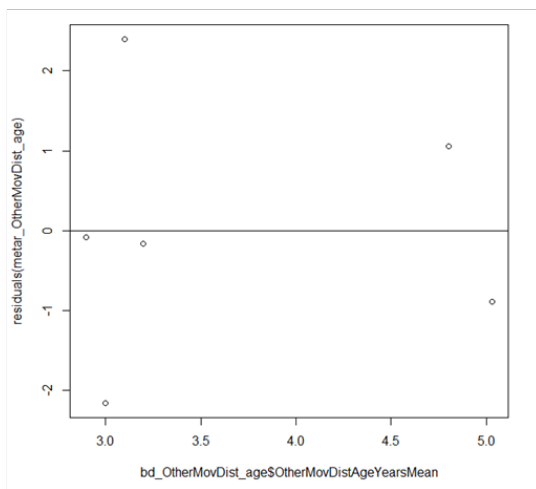
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
3.5572	4.7984	0.7413	0.4585	-5.8475	12.9620
-0.9768	1.5575	-0.6272	0.5305	-4.0295	2.0758

Declínio cognitivo /demência



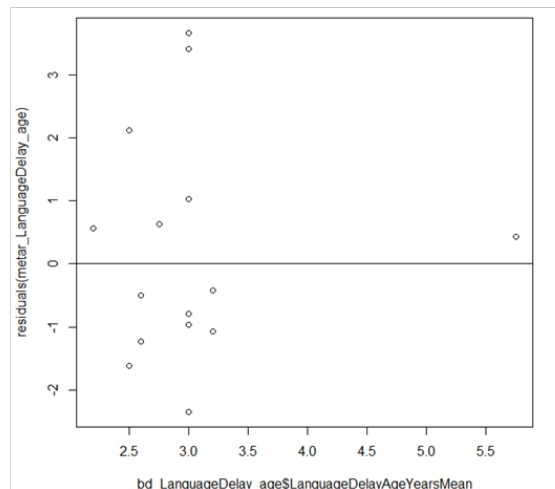
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.5333	0.1899	-2.8084	0.0050	-0.9055	-0.1611
4.4651	1.4406	3.0995	0.0019	1.6416	7.2886
-0.3140	0.5236	-0.5997	0.5487	-1.3402	0.7122
0.3510	0.6346	0.5531	0.5802	-0.8928	1.5948
-1.2119	0.3779	-3.2067	0.0013	-1.9527	-0.4712
4.5036	1.4401	3.1273	0.0018	1.6811	7.3261
-0.4783	0.4544	-1.0525	0.2926	-1.3690	0.4124
-0.7198	0.5440	-1.3232	0.1858	-1.7859	0.3464
2.2912	0.5201	4.4049	<.0001	1.2717	3.3106
1.4496	0.6213	2.3330	0.0196	0.2318	2.6674
2.9312	1.0616	2.7611	0.0058	0.8505	5.0119
-2.6856	1.0373	-2.5889	0.0096	-4.7187	-0.6524
3.8291	1.4526	2.6360	0.0084	0.9820	6.6762
-1.1714	0.7918	-1.4795	0.1390	-2.7234	0.3805

Outros distúrbios de movimento (tremores, distonia, parkinsonismo, espasticidade, coreia – exceto mioclonia)



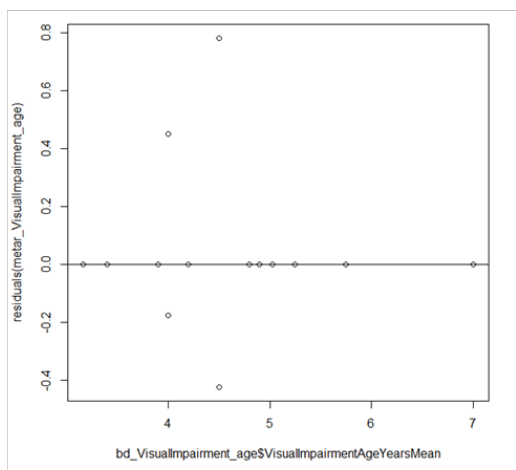
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
0.0543	2.8731	0.0189	0.9849	-5.5768	5.6854
0.1042	0.7601	0.1371	0.8909	-1.3856	1.5941

Atraso, distúrbio ou declínio na linguagem



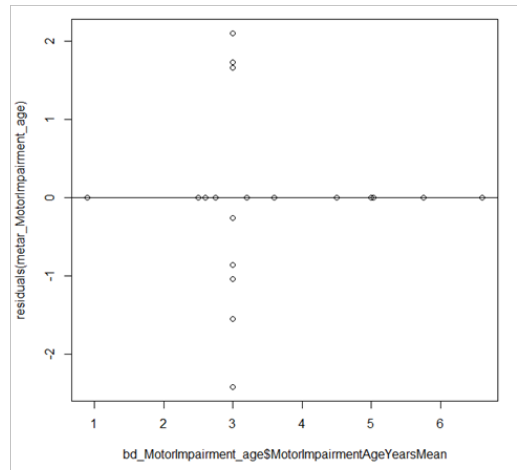
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-3.2296	1.7839	-1.8104	0.0702	-6.7260	0.2668
1.0586	0.5935	1.7837	0.0745	-0.1046	2.2217

Declínio visual



estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-2.0149	0.3050	-6.6061	<.0001	-2.6127	-1.4171
-1.1492	0.6727	-1.7083	0.0876	-2.4676	0.1693
-0.6242	0.8005	-0.7797	0.4356	-2.1931	0.9448
2.3716	0.4760	4.9828	<.0001	1.4387	3.3044
3.1734	0.5158	6.1522	<.0001	2.1625	4.1844
3.3142	0.5632	5.8843	<.0001	2.2103	4.4181
3.0263	0.5500	5.5022	<.0001	1.9483	4.1043
1.7918	0.5745	3.1185	0.0018	0.6657	2.9179
5.9467	1.4644	4.0610	<.0001	3.0767	8.8168
1.0164	0.5483	1.8538	0.0638	-0.0582	2.0910
1.2040	0.6828	1.7633	0.0779	-0.1343	2.5422
5.3107	1.4762	3.5976	0.0003	2.4174	8.2040
-0.4700	1.0902	-0.4311	0.6664	-2.6067	1.6667

Declínio motor



estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-2.9444	1.9057	-1.5451	0.1223	-6.6795	0.7906
0.8459	2.5094	0.3371	0.7360	-4.0723	5.7642
4.4849	2.5720	1.7437	0.0812	-0.5562	9.5260
1.9636	2.5824	0.7604	0.4470	-3.0978	7.0251
6.9147	2.8720	2.4076	0.0161	1.2857	12.5437
2.1961	2.0016	1.0972	0.2726	-1.7269	6.1192
1.1527	2.5385	0.4541	0.6498	-3.8227	6.1280
5.7777	2.6962	2.1429	0.0321	0.4932	11.0621
5.3423	2.7021	1.9771	0.0480	0.0463	10.6384
0.4595	2.7007	0.1702	0.8649	-4.8338	5.7528
1.7405	2.5352	0.6865	0.4924	-3.2284	6.7094
6.2403	2.8783	2.1680	0.0302	0.5989	11.8816
0.4595	2.7007	0.1702	0.8649	-4.8338	5.7528

Anexo 5 – Modelo conceitual (MS Excel®)

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1zyP3B474RPZ_icKXu3jEnOgNIV/edit?usp=share_link&ouid=11053936471586&rtpof=true&sd=true

Anexo 6 – Plano de aplicabilidade do produto

PLANO DE APLICABILIDADE DE MODELO CONCEITUAL DE ALGORITMO MULTIMODAL PARA APLICAÇÃO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO RASTREAMENTO DE SINAIS NEURORADIOLÓGICOS CEREBRAIS DE LIPOFUSCINOSE CEROIDE NEURONAL TIPO 2 EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

1. Informações gerais

A lipofuscinose neuronal ceroide tipo 2 (CLN2) é uma doença neuropediátrica rara, de rápida evolução e que, se não tratada precocemente, leva ao estado vegetativo crônico persistente aos 8-10 anos de idade. Logo, seu diagnóstico precoce é fundamental para um melhor prognóstico do paciente (MOLE *et al.*, 2021).

A suspeita clínica da CLN2 pode ser inicialmente investigada por uma série de exames, incluindo a ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral, que pode ter seu tempo de análise otimizado por meio da inteligência artificial (IA). Para tanto, foi construído um modelo conceitual de algoritmo multimodal (produto) que usará IA no rastreamento de sinais neuroradiológicos cerebrais da doença em imagens de RMN.

2. Descrição e funcionamento do produto

No produto, observam-se cinco passos para que o caso clínico possa ser analisado pelo algoritmo:

Passo 1 – Determinar idade do paciente:

O usuário informa o número do prontuário do caso clínico ou data de nascimento para que o algoritmo calcule a idade do paciente.

Passo 1

Preencha os campos em azul

Data do exame
 Paciente ID
 Data de nascimento
 Idade (anos) 0,0

Passo 2 – Impute de informações clínicas:

O usuário informa o algoritmo quais dos marcadores clínicos da CLN2 o caso clínico (paciente) apresenta.

Passo 2

Indique no campo em azul quais dos sinais clínicos abaixo o(a) paciente apresenta

Epilepsia/Convulsão
 Mioclonia
 Ataxia
 Declínio cognitivo /demência
 Outros distúrbios de movimento
 Atraso, distúrbio ou declínio na linguagem
 Declínio visual
 Declínio motor
 Comportamento anormal

Passo 3 – Carregamento das imagens:

O usuário carrega (faz upload) das imagens geradas pela máquina de RMN. O algoritmo analisa as imagens com o comando “Analisar imagens”.

Passo 3

Faça o upload das imagens de RMN e, na sequência, clique em “Analisar imagem”

Upload

Analisar imagem

Passo 4 – Resultado da análise das imagens:

O algoritmo aponta a resposta dicotômica (“sim” ou “não”) dos marcadores neuroradiológicos identificados.

Passo 4

Confira o resultado da análise da imagem feita pelo algoritmo

Diminuição hipocampal
 Atrofia cerebelar
 Atrofia cortical/cerebral
 Hiperintensidade subst. branca periventricular
 Hiperintensidade subst. branca central ou geral
 Afilamento corpo caloso
 Hipointensidade talâmica

Passo 5 – Estratificação e suspeita de CLN2

Com o resultado da análise multimodal, o algoritmo classifica o caso clínico analisado, apontando uma probabilidade baixa, média ou alta de CLN2 e recomendação de atendimento especializado.

Passo 5

Confira a classificação de probabilidade de CLN2 dada pelo algoritmo

Baixa Média Alta

Encaminhar para acompanhamento genético!

3. Fonte de dados para alimentação do algoritmo nas Instituições na prática clínica

A fonte de dados multimodais para o produto pode ser implementada de duas maneiras diferentes pelas Instituições:

- 3.1. **Entrada de dados automatizada:** Para análise e processamento das informações multimodais (idade e marcadores clínicos), o produto pode ser integrado tecnicamente ao banco de dados de prontuários digitais da Instituição. Desta forma, os dados do caso clínico como data de nascimento e os marcadores clínicos apontados via código internacional de doença (CID) podem ser automaticamente alimentados ao algoritmo sem necessidade de o usuário investir tempo com impute manual de tais informações.
- 3.2. **Entrada de dados manual:** Tal como desenhado no modelo conceitual, o produto pode ser alimentado manualmente pelo usuário conforme instruções de uso (Item 2; Passos 1-5).

4. Carregamento das imagens de RMN na prática clínica

Assim como na entrada de dados de idade e marcadores clínicos, o produto pode receber as imagens de RMN cerebrais de duas maneiras diferentes:

- 4.1. **Carregamento de imagens automatizada:** Para análise e processamento das imagens de RMN cerebrais do caso clínico, o produto pode ser integrado tecnicamente às máquinas de RMN via Interface de Programação de Aplicação (*Application Programming Interface, API*) entre a máquina de RMN e o software de IA. Os APIs podem ser feitos utilizando *plugins* prontos do recurso online **ImageJ** disponíveis em <https://imagej.net/ij/plugins/index2.html> (SCHNEIDER; RASBAND; ELICEIRI, 2012). Desta forma, cada imagem feita pela máquina é enviada instantaneamente para análise do algoritmo mediante critérios definidos pela Instituição, tais como perfil de paciente (idade, ambulatório de origem) e modalidade de dados. Com isso, as imagens são automaticamente alimentadas ao

algoritmo sem necessidade de o usuário investir tempo com carregamento manual do DYCOM gerado pela máquina de RMN.

- 4.2. **Carregamento de imagens manual:** Tal como desenhado no modelo conceitual, o produto pode ser alimentado manualmente pelo usuário conforme instruções de uso (passos 1-5).

5. Análise das imagens de RMN na prática clínica

O produto analisará automaticamente as imagens de RMN cerebrais usando ML e apontará os achados neuroradiológicos do caso clínico em questão. Para isso, podem ser instalados, via internet, *plugins* de automatização de análise de imagens geradas pela máquina de RMN, em que cada *dataset* analisado pelo algoritmo, em conjunto com os demais dados multimodais do paciente, aponta instantaneamente o resultado da estratificação de CLN2 dado pelo algoritmo e gera uma demanda de prioridade de atendimento na Instituição (ao ambulatório de genética médica, por exemplo) para casos com média e alta probabilidade. Tal mecanismo de reconciliação do caso clínico acende a agilidade diagnóstica e encaminha ao atendimento especializado (mesmo que em fila de atendimento por “ordem de chegada”) os pacientes suspeitos de forma ágil e ordenada, sem necessidade de encaminhamento manual por profissionais dentro da Instituição.

6. Máquinas de RMN elegíveis para uso do algoritmo

Existem diferentes tipos de *scanners* de RMN e cada um tem uma força magnética diferente, medida em unidades de Tesla. Geralmente, as máquinas de RMN disponíveis hoje têm forças que variam de 0,2T a 3,0T - das quais a ressonância magnética de 3,0T produz as imagens mais nítidas. Sabe-se que o *scanner* de RMN fechado é um recipiente cilíndrico estreito com um diâmetro interno de 60 cm. Eles têm força de até 3T, que é a força magnética mais alta disponível em *scanners* de ressonância magnética comerciais. Devido a esta alta força magnética, são produzidas imagens de grande nitidez, o que auxilia no melhor diagnóstico de doenças médicas cerebrais. (HASANI *et al.*, 2022; SARKER, 2021). No contexto de aplicação do algoritmo na prática clínica, após prévia instalação de sistema de

armazenamento de imagens em servidor de alta capacidade o uso dos *plugins* de automatização de análise das imagens geradas pela máquina de RMN depende exclusivamente de acesso à internet. Portanto, todas as máquinas de RMN cilíndricas, de no mínimo 0,2T, e com acesso à internet são elegíveis para uso do algoritmo na prática clínica. Na ausência de acesso à internet, o carregamento manual das imagens é recomendado (item 4.2).

7. Empresas *eHealth* e softwares de IA comercializados atualmente

Os *softwares* de IA são patenteados por diferentes empresas de tecnologia. Para uso de IA em saúde, foi realizado um levantamento na internet (websites de acesso aberto ao público) com as palavras-chave “software de inteligência artificial em saúde” (dezembro/2022). As empresas disponíveis no mercado de saúde digital (*eHealth*) que oferecem um *software* de IA para treinar e validar o modelo conceitual e, se bem-sucedido, aplicá-lo na prática clínica, está disponível na Tabela 1.

Tabela 1 – Empresas de *eHealth* detentoras de licença de *softwares* de IA para treinar e validar modelo conceitual proposto

Nome da empresa	Nome do software de IA	País	Website
Ada Health	AI Ada Health™	Alemanha*	http://ada.com/
Aidoc	Aidoc®	Israel	https://aidoc.com
Amazon AI Services	Amazon AI®	EUA*	https://aws.amazon.com/machine-learning/
Google AI Services	Google IA®	EUA*	https://cloud.google.com/solutions/ai/
InformAI	Não informado	Brasil	https://www.informai.com/
Lunit	Lunit®	Coreia do Sul	https://lunit.io/
NeuralDesigner	NeuralDesigner™	EUA	https://www.neuraldesigner.com/
OWKIN	OWKIN Socrates®	França	https://owkin.com/
Petuum	Symphony™	Canadá	https://www.petuum.com/about
Polyaxon	Polyaxon®	EUA	https://polyaxon.com/
Predict Vision AI	Predict Vision AI™	Brasil e Canadá*	https://predictvision.ai/
Sophia Genetics	SOPHiA DDM™	Suíça*	https://www.sophiagenetics.com/
Subtle Medical	Não informado	Brasil	https://subtlemedical.com/
TensorFlow	TensorFlow Processing Unit®	EUA	https://www.tensorflow.org/
Viz.ai	Viz.ai™	EUA	https://www.viz.ai/

Fonte: Elaborado pelo autor (2022). *Empresas com filial ou executando projetos de IA no Brasil.

Anexo 7 – Esboço da publicação científica (artigo de revisão sistemática com meta-análise)

https://docs.google.com/document/d/1w1DR8ijlaPU3bme2BzcgT2cQxBaXa1/edit?usp=share_link&oid=110539279900336471&rtpof=true&sd=true