

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ALUNO:  
LEONARDO AUGUSTO CARBONERA**

**VALIDAÇÃO DO APLICATIVO FAST-ED NA TRIAGEM PRÉ-  
HOSPITALAR DE OCLUSÃO DE GRANDE VASO EM  
PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL  
ISQUÊMICO**

**PORTO ALEGRE – RS  
2019**

**LEONARDO AUGUSTO CARBONERA**

**VALIDAÇÃO DO APLICATIVO FAST-ED NA TRIAGEM PRÉ-  
HOSPITALAR DE OCLUSÃO DE GRANDE VASO EM PACIENTES  
COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO**

Orientadora: Profa. Dra. Sheila Cristina Ouriques  
Martins

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção de Mestre em Medicina: Ciências Médicas,  
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas

**PORTO ALEGRE –RS  
2019**

### CIP - Catalogação na Publicação

Carbonera, Leonardo Augusto  
Validação do Aplicativo FAST-ED na Triagem  
Pré-Hospitalar de Oclusão de Grande Vaso em Pacientes  
com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico / Leonardo  
Augusto Carbonera. -- 2019.  
41 f.  
Orientadora: Sheila Cristina Ouriques Martins.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Acidente Vascular Cerebral. 2. Triagem. 3.  
Serviços Médicos de Emergência. 4. Trombectomia. 5.  
Aplicativos Móveis. I. Martins, Sheila Cristina  
Ouriques, orient. II. Título.

EPÍGRAFE

*“Todo o estresse gera movimento”*

Norberto Luiz Cabral

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Sheila Martins, pelo exemplo de liderança e perseverança;

Ao Dr. Marcio Rodrigues, da Coordenação Municipal de Urgências da Secretaria de Saúde de Porto Alegre, pelo registro, zelo e acesso ao banco de dados do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência de Porto Alegre;

Aos Drs. Rodrigo Targa e Alexandre Maulaz, responsáveis, respectivamente, pelo serviço de AVC dos Hospitais Nossa Senhora da Conceição e Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pelo zelo e acesso ao banco de dados de prontuário, bem como às Dras. Tássia Koltermann e Manuela Ceretta, pelo auxílio no registro de banco de dados;

Aos meus familiares, pelo apoio ininterrupto.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO** O AVC isquêmico agudo (AVCI) é uma doença sensível ao tempo. Os pacientes que apresentam AIS com oclusão de grandes vasos (OGVI) devem ser encaminhados para os Centros de AVC de Alta Complexidade (CAC), onde podem receber tromboectomia mecânica (TM), se indicado. Detectar esses pacientes no ambiente pré-hospitalar e encaminhá-los ao hospital adequado é fundamental. Nosso objetivo é avaliar a acurácia da escala FAST-ED na detecção de AVCI com OGV no cenário pré-hospitalar. **MÉTODOS** Estudo transversal pragmático, de vida real, de dados prospectivos, consecutivos de todos os casos suspeitos de AVC em que a escala foi utilizada, coletados de fevereiro de 2017 a maio de 2019 em Porto Alegre-RS, comparando o escore pré-hospitalar na escala FAST-ED com o diagnóstico final na alta hospitalar. Foram calculados área sob a curva (AUC), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) comparando o escore FAST-ED com a presença de OGV detectada durante a internação. Para os objetivos deste estudo, os pacientes foram considerados portadores de AVCI com OGV se apresentassem um dos seguintes: evidência de oclusão completa da artéria cerebral média (segmentos M1 ou M2), artéria carótida interna ou artéria basilar; ou evidência de infarto nos territórios vasculares das artérias mencionadas (com exceção dos infartos lacunares) nos casos em que a angiografia por tomografia computadorizada (ATC) não foi realizada ou a ATC foi realizada mas não apresentava mais evidência de oclusão arterial (por provável recanalização espontânea precoce). **RESULTADOS:** Setenta e oito pacientes foram incluídos na análise. Comparado à presença do diagnóstico de OGV na alta em todos os pacientes avaliados pela escala FAST-ED pela equipe do SAMU no ambiente pré-hospitalar, o escore FAST-ED apresentou sensibilidade de 80%, especificidade de 47,7%, VPP 51,1%, VPN 77,8%, AUC 0,68 (IC 95% 0,55-0,80). Entre os pacientes com diagnóstico final de AVCI, a acurácia foi maior, com AUC de 0,75 (IC 95% 0,60-0,89) e sensibilidade de 80%, especificidade de 60%, VPP 80%, VPN de 60%. **CONCLUSÕES** A escala FAST-ED mostrou uma precisão moderada, mas alta sensibilidade e VPN, bons atributos de uma escala de triagem para pacientes com suspeita de AVC. Um pequeno tamanho de amostra pode ter influenciado os resultados, que diferem da literatura anterior. O aumento da amostra e a aplicação da escala como rotina em pacientes com suspeita de AVC podem permitir conclusões mais significativas.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Cerebral; Triagem; Serviços Médicos de Emergência; Tromboectomia; Aplicativos Móveis

## ABSTRACT

**INTRODUCTION** Acute Ischemic Stroke (AIS) is a time-sensitive disease. Patients presenting AIS with large vessel occlusion (LVO) should be referred to Comprehensive Stroke Centers (CSCs), where they can receive mechanical thrombectomy (MT) if indicated. To detect these patients in the prehospital setting and to refer them to the right hospital is fundamental. We aim to evaluate the accuracy of the FAST-ED scale in the detection of AIS with LVO in the prehospital setting. **METHODS** Pragmatic, real-life cross-sectional study of all consecutive prospective data of cases with suspect of stroke and use of FAST-ED scale, collected from February 2017 to May 2019 in Porto Alegre-RS, comparing the prehospital score at FAST-ED scale to the final diagnosis at hospital discharge. Area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated comparing the FAST-ED score to the presence of LVO detected during the admission. For the purpose of this study, patients were considered as having AIS with LVO if they presented one of the following: evidence of complete occlusion of the middle cerebral artery (M1 or M2 segments), the internal carotid artery or the basilar artery; or evidence of infarction in the vascular territories of the aforementioned arteries (with the exception lacunar infarcts), either for a non-performed computed tomography angiography (CTA) or no evidence of arterial occlusion (probably for early spontaneous recanalization). **RESULTS** Seventy-eight patients were included in the analysis. Compared to the presence of LVO diagnosis at discharge in all patients evaluated by the FAST-ED scale by the EMS team in the pre-hospital setting, the FAST-ED score presented sensitivity of 80%, specificity of 47.7%, PPV 51.1%, NPV 77.8%, AUC 0,68 (CI 95% 0.55-0.80). Among patients with final diagnosis of AIS, the accuracy was higher, with an AUC of 0.75 (CI 95% 0.60-0.89), and sensitivity of 80%, specificity of 60%, PPV 80%, NPV 60%. **CONCLUSIONS** FAST-ED scale shown a moderate accuracy, but high sensitivity and NPV, good attributes of a triage scale for patients with suspected stroke. A small sample size may have played a role in the results, that differ from the previous literature. Enlargement of the sample and application routinely in all patients with suspected stroke may allow more significant conclusions.

**Keywords:** Stroke; Triage; Emergency Medical Services; Thrombectomy; Mobile Applications

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégia de busca da literatura. ....	12
Figura 2 – Comparação entre as Escalas NIHSS, FAST-ED, RACE e CPSSS. ....	20
Figura 3 - Marco conceitual do atendimento pré-hospitalar do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. ....	22



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala <i>Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination</i> (FAST-ED) .....	17
Tabela 2 - Escala <i>Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale</i> (CPSSS) .....	18
Tabela 3 - Escala <i>Rapid Arterial Occlusion Evaluation</i> (RACE) .....	19
Tabela 4 - Comparação dos pontos de corte das escalas FAST-ED, RACE, CPSSS e NIHSS com relação a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia. ....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Sigla</b>	<b>Significado</b>
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
ATC	Angiotomografia Computadorizada
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
CAC	Centro de Alta Complexidade em AVC
CART (Análise)	<i>Classification and Regression Tree</i> (Árvore de Classificação e Regressão)
CP	Centro Primário de AVC
CPSSS (Escala)	<i>Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale</i> (Escala Cincinnati Pré-hospitalar de Gravidade do AVC)
DTC	<i>Doppler</i> Transcraniano
ECASS	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i> (Estudo Europeu de Cooperação no AVC Agudo)
EV	Endovenoso
FAST-ED (Escala)	<i>Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination</i> (Avaliação de Campo na Triagem do AVC para Encaminhamento à Emergência)
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HNSC	Hospital Nossa Senhora da Conceição
HSCMPA	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
NIHSS (Escala)	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i> (Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde – Estados Unidos da América)
NINDS	<i>National Institute of Neurological Diseases and Stroke</i> (Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e AVC)
NMDA	N-metil-D-aspartato
OGVI	Oclusão de Grande Vaso Intracraniano
RACE (Escala)	<i>Rapid Arterial Occlusion Evaluation</i> (Avaliação Rápida de Oclusão Arterial)
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Característica de Operação do Receptor)
rtPA	<i>Recombinant Tissue Plasminogen Activator</i> (Ativador do Plasminogênio Tecidual Recombinante)
SAMU	Sistema de Atendimento Móvel de Urgência
TC	Tomografia Computadorizada
TMT	Tempo Médio de Trânsito
VSC	Volume Sanguíneo Cerebral

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	10
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1.	Estratégia para localizar e selecionar as informações.....	12
2.2.	Fisiopatologia do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI).....	13
2.3.	Epidemiologia do AVCI .....	14
2.4.	Tratamento do AVCI .....	14
2.5.	Escalas de Avaliação Pré-hospitalar do AVCI .....	15
2.5.1.	Escala Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED).....	15
2.5.2.	Escala Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale (CPSSS).....	15
2.5.3.	Escala Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE).....	16
2.5.4.	Comparação entre as escalas.....	20
3.	MARCO CONCEITUAL.....	22
4.	JUSTIFICATIVA .....	23
5.	Objetivos .....	25
5.1.	Objetivo primário .....	25
5.2.	Objetivos secundários.....	25
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
7.	ARTIGO .....	29
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	37
9.	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	38
10.	APÊNDICES.....	39

## 1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal causa de morbidade e a segunda maior causa de morte no Brasil<sup>1,2</sup>. O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) é o mais frequente (85% dos casos) e é causado pela obstrução do fluxo sanguíneo arterial, ocasionando isquemia do tecido cerebral que, se não revertida a tempo, leva a necrose do parênquima<sup>3</sup>.

Reestabelecer a perfusão cerebral antes de 1995 era tarefa delegada ao próprio organismo do paciente, com auxílio de medidas clínicas como, por exemplo, o suporte hemodinâmico. Após o estudo do Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e AVC (NINDS)<sup>4</sup>, instituiu-se a trombólise endovenosa como terapia de reperfusão no AVCI, desde que instituída antes de decorridas 3 horas do início dos sintomas neurológicos, em pacientes sem contraindicações. A partir daí os serviços de emergência precisaram se organizar para levar pacientes com suspeita de AVCI com brevidade para centros preparados, para que estes recebessem a trombólise endovenosa.

O Estudo Europeu de Cooperação no AVC Agudo (ECASS) III<sup>5</sup>, estendeu a janela terapêutica da trombólise para 4,5 horas em pacientes elegíveis. Aumentando o número de pacientes candidatos à trombólise, cresceu também a necessidade de organizar o serviço de atendimento pré-hospitalar de urgência.

No Brasil, a aprovação das portarias 664 e 665, em 2012<sup>6,7</sup>, regulamentando a trombólise endovenosa e a linha de cuidado ao paciente com AVC no Sistema Único de Saúde (SUS), trouxe a necessidade da estruturação da rede de urgências e emergências no país, incluindo o atendimento pré-hospitalar. O SAMU desempenha papel fundamental na regulação de pacientes para os hospitais, de acordo com protocolos específicos<sup>8,9</sup>.

Em 2015<sup>10-14</sup>, estudos demonstraram o benefício da trombectomia mecânica no AVCI agudo em pacientes com oclusões de grande vaso intracraniano (OGVI) de circulação anterior. O procedimento deve ser realizado em hospital com unidade de hemodinâmica e equipe de neurointervencionistas preparada em tempo hábil, com nível de evidência 1, classe de recomendação A até 6 horas do início dos sintomas pelos critérios da American Heart Association / American Stroke Association<sup>15</sup>.

O sistema de regulação pré-hospitalar cresce em complexidade, necessitando de ferramentas que auxiliem no processo de tomada de decisão. Não mais é suficiente

suspeitar de AVCI, mas também é necessário saber se há a probabilidade de OGVI, para direcionar o paciente o mais rápido possível ao hospital mais adequado para atender a sua demanda. A criação de escalas simplificadas para o reconhecimento de OGVI, como a RACE, CPSSS e FAST-ED, facilitou a identificação dos pacientes potenciais candidatos à trombectomia mecânica, ainda no ambiente pré-hospitalar<sup>16-18</sup>.

A escala de triagem precisa ser acurada, aplicável na realidade local e acessível ao socorrista. Disponibilizar a escala em ferramentas disponíveis por aplicativos de smartphone é uma saída para popularizar o seu uso. Neste contexto, o aplicativo FAST-ED foi desenvolvido com o objetivo de tornar acessível a escala de mesmo nome, predizendo a probabilidade de OGVI e indicando se o paciente deve ser encaminhado para um serviço que ofereça a trombectomia, além de listar para o socorrista os Centros de Alta Complexidade em AVC (CAC) que dispõem deste tratamento<sup>19</sup>.

A trombectomia ainda não está disponível pelo sistema público de saúde no Brasil. O estudo Resilient, ensaio clínico randomizado multicêntrico, financiado pelo Ministério da Saúde<sup>20</sup>, mostrou a exequibilidade da trombectomia mecânica no sistema público de saúde.

A execução do estudo levou à necessidade de reestruturar a rede de urgências e emergências para encaminhamento dos pacientes com AVC aos centros mais adequados. Neste cenário, este estudo busca a validação de um aplicativo que auxilie na identificação da OGVI e o correto encaminhamento do paciente ao CAC mais próximo na cidade de Porto Alegre.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Estratégia para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura busca revisar a aplicação de escalas de triagem através de aplicativos para *smartphone* no contexto pré-hospitalar em pacientes com AVCI. Foi realizada pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo e EMBASE, no período de 2013 a 2018.

Os termos utilizados foram: PubMed (MeSH): ("Computers, Handheld"[Mesh] OR "Mobile applications"[Mesh] OR "Cell Phone"[Mesh] OR "Telemedicine"[Mesh]) AND "Stroke"[Mesh] AND "Emergency Medical Services"[Mesh]; Scielo (DeCS): ((Telefone celular OR Teléfono celular) AND (Acidente Vascular Cerebral OR Accidente Cerebrovascular)) OR ((Aplicativos Móveis OR Aplicaciones Móviles) AND (Acidente Vascular Cerebral OR Accidente Cerebrovascular)) OR ((Serviços Médicos de Emergência OR Servicios Medicos de Urgencia) AND (Acidente Vascular Cerebral OR Accidente Cerebrovascular)); Embase terms (Emtree): 'cerebrovascular accident' AND ('mobile application' OR 'personal digital assistant' OR 'mobile phone' OR 'telemedicine') AND 'emergency health service'.

O diagrama de busca está na **Figura 1**.

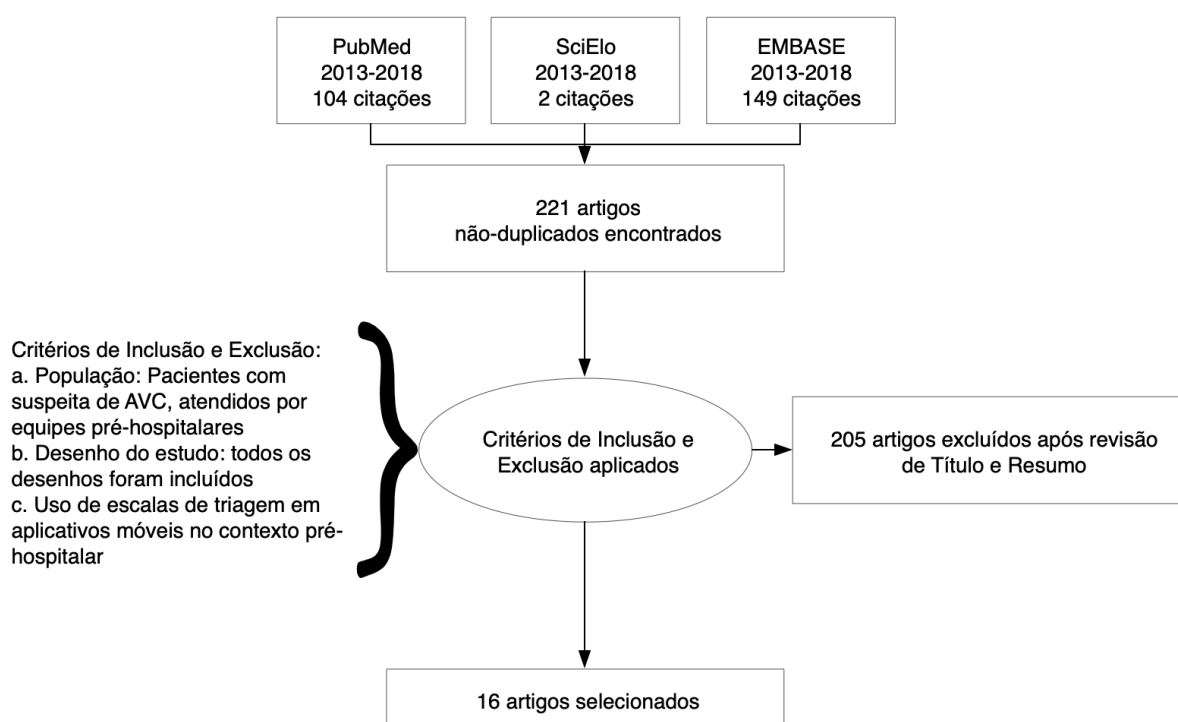


Figura 1 – Estratégia de busca da literatura.

## 2.2. Fisiopatologia do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI)

O AVC é a perda súbita da função encefálica secundária a um distúrbio no fluxo sanguíneo<sup>3,21</sup>. Aproximadamente 85% dos casos são de etiologia isquêmica (AVCI) por bloqueio em um ou mais vasos. Quando o suprimento sanguíneo é interrompido no tecido encefálico, as funções homeostáticas não se sustentam mais, ocorrendo então a falha energética e morte celular.

Nas isquemias supratentoriais é estimado a perda de 1.900.000 neurônios e 14 bilhões de sinapses por minuto<sup>22</sup>. Modelos experimentais demonstraram que na área que sofre redução do suprimento sanguíneo, o consumo da ATP acarreta acidose metabólica e perda da homeostase iônica neuronal, com liberação de neurotransmissores, principalmente o glutamato. O glutamato se liga aos receptores NMDA e AMPA promovendo maior influxo de cálcio. O acúmulo de cálcio ativa fosfolipases e proteases que degradam membranas e proteínas. Este processo ativa uma cascata catabólica, impulsionado por proteases, lipases e nucleases. Os receptores de glutamato provocam um excesso de influxo de água e sódio, gerando edema celular e diminuição do espaço extracelular. A partir de modelos experimentais, foi visto que o bloqueio dos receptores glutamatérgicos pode reduzir a área infartada por diminuir o influxo de cálcio e a ativação de enzimas catabólicas. O entendimento da excitotoxicidade glutamatérgica abre perspectivas para novas terapêuticas<sup>23</sup>.

Durante a isquemia encefálica, a diminuição do fluxo sanguíneo no local da oclusão produz um core de infarto que leva o tecido local a uma pO<sub>2</sub> correspondente a níveis de anóxia. Saindo da zona de core isquêmico, a perfusão encefálica e a oxigenação tecidual melhoram gradualmente. Mesmo que haja hipoperfusão, os neurônios dessa região, conhecida como penumbra isquêmica, ainda são capazes de preservar a homeostase iônica e os potenciais elétricos transmembrana. Se não houver tratamento rápido, a zona de penumbra acaba evoluindo para infarto<sup>23</sup>.

Atualmente, a utilização de exames perfusionais utilizando medidas de tempo médio de trânsito (TMT), volume sanguíneo cerebral (VSC) e fluxo sanguíneo cerebral (FSC) são capazes de estimar o tamanho de core e penumbra no AVCI, guiando a terapêutica adequada, conforme diretrizes atuais.

### 2.3. Epidemiologia do AVCI

O AVC é a segunda causa de morte no mundo e a primeira causa de incapacidade<sup>1</sup>. Mesmo que as taxas de mortalidade e incapacidade ajustadas por anos de vida tenha caído de 142/100.000 pessoas-ano (95% IC, 129–154) e 2431/100.000 pessoas-ano (95% IC, 2224–2631) em 1990 para 110/100.000 pessoas-ano (95% IC, 102–122) e 1807 pessoas-ano (95% IC, 1667–1992) em 2013, dados mostraram que o número de pessoas que sobreviveram ao AVC aumentou entre 50% a 100%<sup>24</sup>. Acredita-se que a melhoria no cuidado do AVC, envelhecimento e crescimento populacional combinado com aumento da prevalência dos fatores de risco modificáveis para AVC são responsáveis pelo aumento de sobrevivência e de pessoas afetadas pela doença.

Apesar dos grandes avanços que ocorreram nas últimas décadas na prevenção, diagnóstico e tratamento do AVC, ainda existem grandes dificuldades na mudança das taxas de morbimortalidade e incapacidade, principalmente nos países de baixo e médio desenvolvimento, sendo que estratégias de prevenção primária e secundária necessitam ser amplamente revisadas.

### 2.4. Tratamento do AVCI

O AVCI corresponde a 85% dos casos de AVC. A rápida reperfusão do vaso comprometido pode limitar a área isquêmica e diminuir ou até evitar a incapacidade. Logo, o aspecto mais importante do manejo do AVCI é o rápido diagnóstico e início do tratamento em um ambiente seguro, monitorado e com equipe treinada. O ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) EV é o único tratamento sistêmico aprovado para uso na fase aguda até 4,5 horas do início dos sintomas<sup>4,5</sup>.

O uso do rtPA no AVCI até 3 horas do início dos sintomas foi aprovado após o ensaio clínico do NINDS<sup>4</sup> (1995). Em 2008, o benefício da utilização do rtPA EV até 4,5 horas do início dos sintomas foi confirmado no ensaio clínico ECASS III, estendendo a janela terapêutica<sup>5</sup>.

Apesar da eficácia do uso do trombolítico endovenoso no AVC ter sido demonstrada, nem todos os pacientes têm recanalização e alguns têm recanalização inicial com posterior reoclusão. As taxas de recanalização parcial ou completa de oclusões da artéria carótida interna são de 10% e das oclusões proximais da artéria



cerebral média 25-30%<sup>25,26</sup>. Além disso, a trombólise EV tem uma estreita janela terapêutica e, devido aos seus efeitos sistêmicos, está contraindicada em muitos candidatos em potencial<sup>27</sup>: pacientes com AVCI recente, hemorragia intracraniana prévia, traumatismo craniano recente, cirurgia recente ou diátese hemorrágica.

Na tentativa de aumentar as taxas de recanalização e, conseqüentemente, melhorar a evolução dos pacientes, tem-se utilizado a reperfusão endovascular (trombectomia mecânica) com *stent retriever* em pacientes com oclusão de grande vaso em até 6 horas do início dos sintomas, podendo se usar ou não trombólise endovenosa concomitantemente, nos pacientes elegíveis<sup>28</sup>. Atualmente, o tratamento pode ser usado com seleção por imagem avançada até 24 horas<sup>15</sup>.

## 2.5. Escalas de Avaliação Pré-hospitalar do AVCI

### 2.5.1. Escala *Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination* (FAST-ED)

A escala FAST-ED foi desenvolvida a partir de itens da escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde (NIHSS) dos Estados Unidos com maior predição para oclusão de grande vaso intracraniano<sup>18</sup>. Os dados foram obtidos a partir de registros de pacientes internados com AVC e submetidos a TC de Crânio sem contraste e angiotomografia (ATC) arterial de crânio e pescoço. Os itens com suas respectivas pontuações estão descritos na Tabela 1. A escala FAST-ED fornece três grupos de probabilidade de oclusão de grande vaso, a saber: Escore 0-1: probabilidade < 15%; escore 2-3: probabilidade aproximada de 30%; escore  $\geq$  4: probabilidade aproximada de 60% ou mais.

### 2.5.2. Escala *Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale* (CPSSS)

A Escala CPSSS foi desenhada com uma abordagem similar à da escala Pré-hospitalar de AVC de Cincinnati<sup>17</sup>. Subgrupos da escala NIHSS foram analisados para prever um AVC grave, definido como escore  $\geq$  15, através da árvore de regressão e classificação (*CART analysis*). Pesquisadores do estudo (profissionais de saúde do atendimento pré-hospitalar, emergencistas e neurologistas vasculares) revisaram os itens, priorizando os itens objetivos sobre os subjetivos, de maneira a facilitar o uso pelas equipes do serviço pré-hospitalar. Os itens selecionados e sua pontuação

respectiva estão na Tabela 2. O escore  $\geq 2$  identifica o AVC grave e com potencial oclusão de grande vaso.

### 2.5.3. Escala *Rapid Arterial Occlusion Evaluation* (RACE)

Os itens da Escala RACE foram obtidos a partir de coorte de pacientes atendidos com oclusão de grande vaso documentada, em sua maioria, por estudo de Doppler Transcraniano (DTC)<sup>16</sup>. Os itens da escala NIHSS mais associados com oclusão de grande vaso foram identificados em um teste chi-quadrado. O valor preditivo das combinações destes itens foi determinado por análise de curva ROC<sup>18</sup>. Itens de interpretação subjetiva foram eliminados para facilitar o uso da ferramenta por equipes do pré-hospitalar. A descrição da escala e as pontuações estão na Tabela 3. Escore total  $\geq 5$  determina alta probabilidade de oclusão de grande vaso.

Tabela 1 – Escala *Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination* (FAST-ED)

Item	Escore FAST-ED	Correspondência na Escala NIHSS
Assimetria Facial		
- Ausente	0	0-1
- Presente	1	2-3
Fraqueza nos Braços		
- Ausente	0	0
- Queda ou esforço contra a gravidade	1	1-2
- Sem esforço contra a gravidade ou sem movimento	2	3-4
Alteração de fala		
- Ausente	0	0
- Leve a moderada	1	1
- Severa, afasia global ou mutismo	2	2-3
Desvio ocular		
- Ausente	0	0
- Parcial	1	1
- Desvio forçado	2	2
Extinção/Negligência		
- Ausente	0	0
- Extinção a estímulo simultâneo bilateral em apenas uma modalidade sensorial	1	1
- Não reconhece a própria mão ou se direciona para apenas um lado do corpo	2	2

Tabela 2 – Escala *Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale* (CPSSS)

Item	Pontuação	Correspondência na Escala NIHSS
Desvio do olhar conjugado	2 pontos	$\geq 1$ ponto no item Olhar Conjugado
Responde incorretamente a uma das duas perguntas de nível de consciência da escala NIHSS (idade e mês atual) <b>E</b> não segue pelo menos um dos dois comandos (fechar os olhos, abrir e fechar a mão)	1 ponto	$\geq 1$ ponto nos itens 1b e 1c (Consciência)
Não consegue manter o braço elevado por 10 segundos, antes que caia e toque o plano	1 ponto	$\geq 2$ no item Motor de Braço

Tabela 3 – Escala *Rapid Arterial Occlusion Evaluation* (RACE)

Item	Pontuação	Correspondência na Escala NIHSS
Paralisia Facial		
Ausente	0	0
Leve	1	1
Moderada a severa	2	2-3
Função motora do braço		
Normal/prejuízo leve	0	0-1
Moderada	1	2
Severa	2	3-4
Função motora da perna		
Normal/prejuízo leve	0	0-1
Moderada	1	2
Severa	2	3-4
Desvio da cabeça e olhar		
Ausente	0	0
Presente	1	1-2
Afasia (se hemiparesia direita)		
Realiza as duas tarefas (fechar os olhos e fechar a mão)	0	0
Realiza uma tarefa	1	1
Não realiza as tarefas	2	2
Agnosia (se hemiparesia esquerda)		
Paciente reconhece seu braço e o déficit	0	0
Não reconhece seu braço OU o déficit	1	1
Não reconhece seu braço E seu déficit	2	2

#### 2.5.4. Comparação entre as escalas

O estudo de Lima e colaboradores<sup>18</sup> comparou a acurácia das escalas NIHSS, FAST-ED, RACE e CPSSS, através de análise da curva ROC (**Figura 2**). Neste estudo, a escala FAST-ED foi aplicada em dados de prontuário de 741 pacientes consecutivos com suspeita de AVC admitidos em dois hospitais universitários dos Estados Unidos. Esta análise evidenciou melhor acurácia da escala FAST-ED em relação às demais na detecção de AVC com oclusão de grande vaso. Os dados de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia estão na Tabela 4.

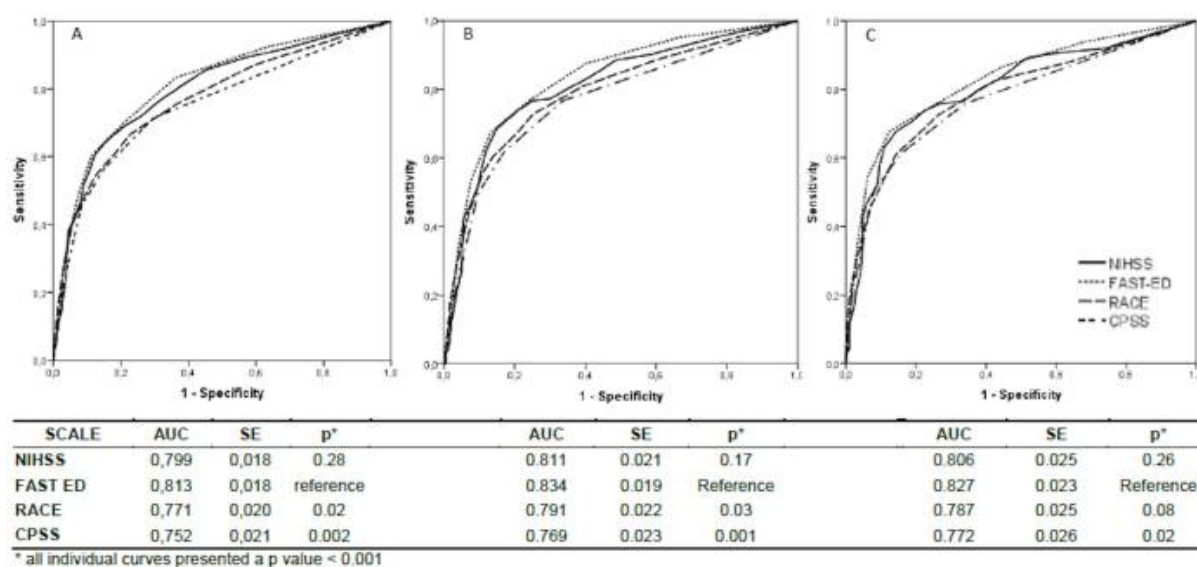


Figura 2 – Comparação entre as Escalas NIHSS, FAST-ED, RACE e CPSSS. A – Comparação do poder discriminativo entre as escalas para detecção de oclusão de grande vaso em todos os indivíduos; B – comparação em indivíduos que realizaram a ATC com menos de 12 horas do início dos sintomas; C – comparação em indivíduos que realizaram ATC com 6 horas ou menos do início dos sintomas ( $p < 0,001$  para todas as análises). Fonte: Lima et al., 2016.

Tabela 4 – Comparação dos pontos de corte das escalas FAST-ED, RACE, CPSSS e NIHSS com relação a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia. Fonte: Lima et al., 2016.

	FAST- ED $\geq$ 3	FAST- ED $\geq$ 4	RACE $\geq$ 5	CPSSS $\geq$ 2	NIHSS $\geq$ 6	NIHSS $\geq$ 10
Sensibilidade	0,71	0,61	0,55	0,56	0,76	0,64
Especificidade	0,78	0,89	0,87	0,85	0,77	0,85
Valor preditivo positivo	0,62	0,72	0,68	0,65	0,66	0,68
Valor preditivo negativo	0,84	0,82	0,79	0,78	0,85	0,83
Acurácia	0,76	0,79	0,77	0,75	0,72	0,78

### 3. MARCO CONCEITUAL

A partir do momento de instalação do AVCI, a lesão isquêmica definitiva aumenta proporcionalmente em função do tempo. A cadeia de eventos a partir do reconhecimento dos sintomas por um familiar culmina com a realização do tratamento adequado na instituição para a qual o paciente fora encaminhado. O atendimento pré-hospitalar tem papel fundamental no encaminhamento do paciente ao Centro de AVC com infraestrutura adequada para cada caso. As ferramentas de triagem pré-hospitalar auxiliam neste processo de tomada de decisão, e potencialmente permitem tratamento mais rápido, o que significa menor lesão isquêmica definitiva. A triagem evita que o paciente chegue num Centro de AVC de média complexidade (sem disponibilidade de tromboectomia mecânica) e depois tenha que ser transferido para um CAC, aumentando o tempo para o tratamento do paciente, aumentando o uso do SAMU, já sobrecarregado, que será acionado novamente para transferência e consequentemente, aumentando o custo.

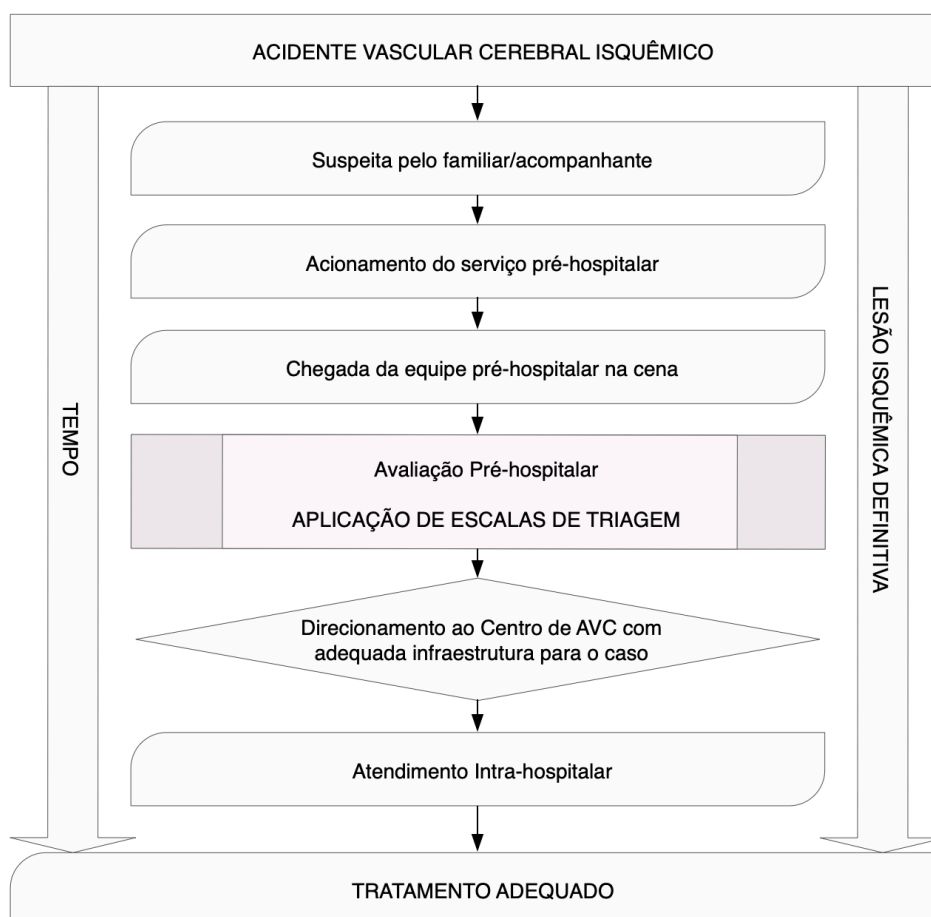


Figura 3 – Marco conceitual do atendimento pré-hospitalar do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.



#### 4. JUSTIFICATIVA

O AVC é a principal causa de incapacidade e a segunda causa de mortalidade no Brasil. Aproximadamente 85% dos AVC são isquêmicos (AVCI) – nestes casos, a partir do momento da oclusão arterial, inicia-se uma cascata que desencadeia invariavelmente a morte neuronal. Caso o organismo não desfaça por si só a oclusão, há a necessidade de intervenção médica, seja com a trombólise endovenosa ou, mais recentemente, com a trombectomia mecânica. Estes tratamentos precisam ser fornecidos o mais rapidamente possível após o início dos sintomas para reduzir a chance de sequelas e aumentar as taxas de independência funcional.

O intervalo de tempo transcorrido desde o início dos sintomas até o bolus de alteplase não pode ser maior que 4,5 horas. Para a trombectomia mecânica, este tempo não deve exceder 6 horas, segundo as diretrizes nacionais. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre liderou o estudo Resilient<sup>20</sup>, ensaio clínico randomizado brasileiro, financiado pelo Ministério da Saúde, que analisa a efetividade e custo-efetividade do tratamento no SUS, e expandirá a janela terapêutica de inclusão para 8 horas a contar do início dos sintomas. Em Porto Alegre e região metropolitana, para cobrir 4.000.000 de habitantes existem 15 Centros de AVC habilitados pelo Ministério da Saúde com uma rede bem organizada com o SAMU para direcionamento dos pacientes aos centros. A partir da organização do estudo Resilient em 2017, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre começou a realizar trombectomia mecânica, único Centro de AVC de Alta Complexidade na região. Por isso, tornou-se necessário organizar a triagem pré-hospitalar, evitando assim, transferências desnecessárias.

Nos casos de AVCI com OGVI, as taxas de recanalização após a administração de alteplase são menores, se comparadas às oclusões mais distais <sup>25,26</sup>. O grau de incapacidade também é maior nos pacientes com OGVI. Logo, estes pacientes precisam ser encaminhados a um CAC, que disponibilizem a trombectomia mecânica, e este tratamento precisa ser instituído com a maior brevidade possível para obtenção de melhores desfechos. Estudo recente<sup>29</sup> demonstrou que os resultados são melhores caso o paciente seja encaminhado diretamente para um CAC, em vez de ser levado para um serviço de pronto-atendimento ou centro de AVC de média complexidade.

O Serviço de Atendimento Móvel de Urgência regula as transferências de pacientes às emergências dos hospitais do SUS, prestando o primeiro atendimento e

identificando a provável patologia ainda no ambiente pré-hospitalar, para adequado encaminhamento. A identificação do AVC pelo profissional de saúde na cena pode ser desafiadora; a identificação de OGVI, por sua vez, é uma árdua tarefa. Há ferramentas validadas para identificação de potenciais OGVI com considerável acurácia. A partir do momento em que esta ferramenta se torna mais acessível, estando disponível para *smartphones* e uso no ambiente pré-hospitalar, e fornecendo em tempo real informações sobre o deslocamento do paciente em direção ao CAC, ela carece de validação neste cenário.

O presente estudo busca validar esta ferramenta para uso difundido no sistema de regulação de AVC com potencial OGVI, tendo em vista o impacto desta patologia em termos de saúde pública e seguridade social.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo primário

Validar o aplicativo FAST-ED como ferramenta de triagem nos casos de AVCI agudo aplicado por profissionais do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) para identificar pacientes com oclusão de grande vaso intracraniano no ambiente pré-hospitalar.

### 5.2. Objetivos secundários

Descrever o perfil de pacientes encaminhados aos centros de AVC de Porto Alegre através da triagem pelo aplicativo FAST-ED;

Descrever os tempos de atendimento ao paciente desde a chamada da equipe pré-hospitalar até o tratamento intra-hospitalar;

Avaliar a proporção de acerto do diagnóstico de AVC pelo pré-hospitalar comparado ao diagnóstico hospitalar.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* [Internet]. 2019;18:439–458. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442219300341>
2. Ministério da Saúde. DATASUS - Sistema de Informações de Mortalidade [Internet]. 2019. 2019 [cited 2019 Nov 19]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
3. Caplan LR. Basic Pathology, Anatomy, and Pathophysiology of Stroke [Internet]. In: Caplan's Stroke. Elsevier; 2009. p. 22–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416047216500043>
4. Marler JR. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 1995;333:1581–1588. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199512143332401>
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2008;359:1317–1329. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804656>
6. Ministério da Saúde. PORTARIA N 664, DE 12 DE ABRIL DE 2012. 2012;1.
7. Ministério da Saúde. PORTARIA N° 665 , DE 12 DE ABRIL DE 2012  
Legislações - GM [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 19];1–14. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665\\_12\\_04\\_2012.htm](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665_12_04_2012.htm)
8. Lange MC, Zétola VF, Parolin MF, Zamproni LN, Fernandes AF, Piovesan ÉJ, et al. Curitiba acute ischemic stroke protocol: a university hospital and EMS initiative in a large Brazilian city. *Arq. Neuropsiquiatr.* [Internet]. 2011;69:441–445. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2011000400006&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2011000400006&lng=en&tlng=en)
9. Kuster GW, Bueno Alves M, Cendoroglo Neto M, Silva GS. Determinants of Emergency Medical Services Use in a Brazilian Population with Acute Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* [Internet]. 2013;22:244–249. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305711002369>
10. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:11–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411587>
11. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:1009–1018. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414792>
12. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:1019–1030. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414905>
13. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:2296–2306. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503780>
14. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-

- Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:2285–2295. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415061>
15. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke. *Stroke* [Internet]. 2019; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
  16. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millan M, Gomis M, et al. Design and Validation of a Prehospital Stroke Scale to Predict Large Arterial Occlusion: The Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale. *Stroke* [Internet]. 2014;45:87–91. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.113.003071>
  17. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. Design and Validation of a Prehospital Scale to Predict Stroke Severity. *Stroke* [Internet]. 2015;46:1508–1512. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.115.008804>
  18. Lima FO, Silva GS, Furie KL, Frankel MR, Lev MH, Camargo ÉCS, et al. Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination. *Stroke* [Internet]. 2016;47:1997–2002. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.116.013301>
  19. Nogueira RG, Silva GS, Lima FO, Yeh Y-C, Fleming C, Branco D, et al. The FAST-ED App: A Smartphone Platform for the Field Triage of Patients With Stroke. *Stroke* [Internet]. 2017;48:1278–1284. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.116.016026>
  20. Nogueira R, Lima FO, Pontes-Neto O, Silva GS, Mont'Alverne FJ, Abud DG et al. Nogueira R, Lima FO, Pontes-Neto O, Silva GS, Mont'Alverne FJ, Abud DG, et al. Randomization of endovascular treatment with stent-retriever and/or thromboaspiration versus best medical therapy in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion trial: . *Internaitonal J. Stroke.* 2019;
  21. Jaffer H, Morris VB, Stewart D, Labhasetwar V. Advances in stroke therapy. *Drug Deliv. Transl. Res.* [Internet]. 2011;1:409–419. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13346-011-0046-y>
  22. Rink C, Khanna S. Significance of Brain Tissue Oxygenation and the Arachidonic Acid Cascade in Stroke. *Antioxid. Redox Signal.* [Internet]. 2011;14:1889–1903. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/ars.2010.3474>
  23. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic Cascades in Ischemic Stroke. *Int. J. Stroke* [Internet]. 2012;7:378–385. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>
  24. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ. Res.* 2017;120:439–448.
  25. Alexandrov A V., Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2004;351:2170–2178. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa041175>
  26. Wolpert S, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin M, Zoppo GJ del. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study

- Group. *Am. J. Neuroradiol.* 1993;14:3–13.
27. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2013;44:870–947. Available from:  
<http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STR.0b013e318284056a>
  28. Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SCO, Abud DG, Nogueira RG, Miranda M, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arq. Neuropsiquiatr.* [Internet]. 2017;75:50–56. Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2017000100050&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2017000100050&lng=en&tlng=en)
  29. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, et al. Interhospital Transfer Before Thrombectomy Is Associated With Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation* [Internet]. 2017;136:2311–2321. Available from:  
<http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028920>

## 7. ARTIGO

### VALIDATION OF FAST-ED SCALE IN THE PREHOSPITAL TRIAGE OF LARGE VESSEL OCCLUSION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS.

Authors: Leonardo Augusto Carbonera M.D.<sup>1</sup>, Sheila Cristina Ouriques Martins M.D. PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurologist, Mastering Student of the Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas on the Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Professor of Medicine, Professor of the Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas on the Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION** Acute Ischemic Stroke (AIS) is a time-sensitive disease. Patients presenting AIS with large vessel occlusion (LVO) should be referred to Comprehensive Stroke Centers (CSCs), where they can receive mechanical thrombectomy (MT) if indicated. To detect these patients in the prehospital setting and to refer them to the right hospital is fundamental. We aim to evaluate the accuracy of the FAST-ED scale in the detection of AIS with LVO in the prehospital setting.

**METHODS** Pragmatic, real-life cross-sectional study of non-consecutive prospective data, collected from February 2017 to May 2019 in Porto Alegre-RS, comparing the prehospital score at FAST-ED scale to the final diagnosis at hospital discharge. Area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated comparing the FAST-ED score to the presence of LVO detected during the admission. For the purpose of this study, patients were considered as having AIS with LVO if they presented one of the following: evidence of complete occlusion of the middle cerebral artery (M1 or M2 segments), the internal carotid artery or the basilar artery; evidence of infarction in the vascular territories of the aforementioned arteries (with the exception lacunar infarcts), either for a non-performed computed tomography angiography (CTA) or no evidence of arterial occlusion.

**RESULTS** Seventy-eight patients were included in the analysis. Compared to the presence of LVO diagnosis at discharge in all patients evaluated by the FAST-ED scale by the EMS team in the pre-hospital setting, the FAST-ED score presented sensitivity of 80%, specificity of 47.7%, PPV 51.1%, NPV 77.8%, AUC 0,68 (CI 95% 0.55-0.80). Among patients with final diagnosis of AIS, the accuracy was higher, with an AUC of 0.75 (CI 95% 0.60-0.89), and sensitivity of 80%, specificity of 60%, PPV 80%, NPV 60%.

**CONCLUSIONS** FAST-ED scale shown a moderate accuracy, but high sensitivity and NPV, good attributes of a triage scale for patients with suspected stroke. A small sample size may have played a role in the results, that differ from the previous literature. Enlargement of the sample and application in consecutive patients may allow more significant conclusions.

Keywords: Stroke; Triage; Emergency Medical Services; Thrombectomy; Mobile Applications

#### INTRODUCTION

Acute Ischemic Stroke (AIS) treatment is time-sensitive and its excellence management depends on the referral of the patient to a hospital with adequate staff and structure<sup>1,2</sup>. After the evidence of benefit of the mechanical thrombectomy (MT) for the treatment of AIS with large vessel occlusion (LVO)<sup>3-7</sup>, it was not only necessary to recognize AIS, but also LVO in the pre-hospital setting, for the last needs a thrombectomy-capable stroke center<sup>8</sup>.

A set of pre-hospital stroke scales was already available<sup>9</sup> but did not weigh properly the deficits more associate to LVO. Other scales were then developed addressing this issue, as the Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE)<sup>10</sup>, the Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale (CPSSS)<sup>11</sup> and the Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED)<sup>12</sup>, and compared to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) for accuracy in the detection of LVO in AIS patients<sup>12</sup>. In this

study, the FAST-ED scale had shown comparable accuracy to the NIHSS and higher accuracy compared to CPSSS and RACE in the detection of LVO.

The FAST-ED scale served as the basis for the development of the Join Triage app (formerly FAST-ED app)<sup>13</sup>, a smartphone application intended to deliver the scale in a handheld device, allowing faster recognition of the LVO patient in the field. Patients with a score below 4 points in the scale are labeled as low probability of LVO – directing the patient preferably to the nearest hospital, whether primary stroke center (PSC) or comprehensive stroke center (CSC) –, and patients with a score of 4 or more points labeled as high probability of large vessel occlusion – directing preferably to the CSC, depending on the distance and the possibility of “drip-and-ship” or “mothership” regional protocols.

However, the FAST-ED scale was not tested by prehospital healthcare professionals in the field. This study aims to evaluate the accuracy of the FAST-ED scale in the Join Triage app in the prehospital setting, in the regional stroke network of Porto Alegre, Brazil.

## METHODS

Pragmatic, real-life cross-sectional study that compared the pre-hospital diagnosis of LVO by the FAST-ED scale to the final diagnosis of the patient at hospital discharge. The FAST-ED scale was prospectively applied to patients with suspected AIS attended by the local emergency medical service, the *Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU)*, in the city and metropolitan area of Porto Alegre, Rio Grande do Sul state, Brazil, from February 2017 to May 2019. The tool was available in 22 ambulances and in the dispatch center. The paramedics evaluated the patient and decided whether to apply or not the FAST-ED scale, based on their suspicion of AIS up to 6 hours of symptom onset. It was not possible to ensure the use of the scale in sequential patients, because it depended on the impression of the prehospital staff and their engagement to the tool. Hospital emergency physicians and neurologists were unblinded to the score of the pre-hospital scale, but radiologists were blinded.

### *The Join Triage App – FAST-ED scale*

The Join Triage App (formerly FAST-ED App) contains the FAST-ED scale. The scale was designed to present a series of clinical questions to the healthcare professional to help in the estimation of the probability of LVO in the prehospital setting – *Table 1*. The development of the tool is explained in a previous study<sup>13</sup>.

Table 1 – Clinical questions of the FAST-ED scale in the Join Triage smartphone App.

Question	Answers
1. Is the patient on anticoagulants?	Yes / No / Unknown
2. How old is the patient?	Older than 80 years old / 80 years old or younger / Age is unknown
3. Did anyone see when the symptoms started?	Yes (enter time) / No
4. What time was the patient last seen well?	Yes (enter time) / No
5. Does the patient have facial weakness?	Normal (score: 0) / Abnormal (score: 1)
6. Does the patient have arm weakness?	No weakness (score: 0) / Mild (score: 1) / Moderate/severe (score:2)
7. Check speech content and ask the patient to name 3 common items:	Normal (score: 0) / Abnormal (score: 1)
8. Ask the patient: “show me two fingers”	Normal (score: 0) / Abnormal (score: 1)
9. Does the patient have gaze deviation to the other side?	Normal (score: 0) / Gaze preference (score: 1) / Forced deviation (score: 2)
10. Ask the patient: “are you weak anywhere?” (question only shown if answer is “normal” on items 6 and 7)	Normal (score: 0) / Abnormal (score: 1)
11. Ask the patient: “whose arm is this?” (question only shown if answer is “normal” on items 6 and 7)	Normal (score: 0) / Abnormal (score: 1)



Patients with a score of 4 or more points were preferably referred to the local CSC (*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*), and patients with a score below 4 points were referred, in turns, to one of the three stroke centers (*Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA*, *Hospital Nossa Senhora da Conceição - HNSC* and *Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - HSCMPA*) – Figure 1. The hospitals used their own stroke protocol to manage the patients. Variation on treatment approach among institutions was allowed.

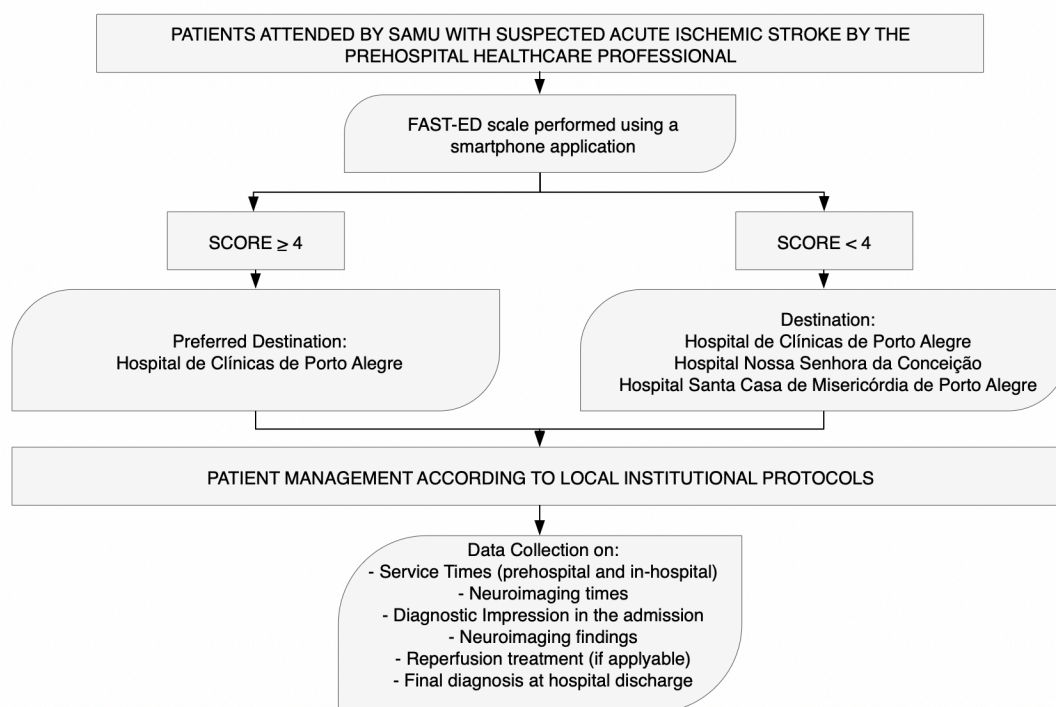


Figure 1 - Protocol of patient referral based on the score obtained in the FAST-ED scale. SAMU: Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (Emergency Medical Service); FAST-ED scale: Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination scale.

#### *Definition of Large Vessel Occlusion*

For the purpose of this study, patients were considered as having AIS with LVO if they presented one of the following: evidence of complete occlusion of the middle cerebral artery (M1 or M2 segments), the internal carotid artery or the basilar artery; evidence of infarction in the vascular territories of the aforementioned arteries (with the exception lacunar infarcts), either for a non-performed computed tomography angiography (CTA) or no evidence of arterial occlusion. This strategy was used because spontaneous reperfusion may occur in the pre-hospital setting, leaving an established infarction, and because CTA is not performed routinely in the three hospitals due to public health reimbursement limitations.

#### *Data collection*

Data was retrieved from the registries of Join Triage app, SAMU database and patient medical records in the three hospitals. Service times (symptoms onset, call to SAMU, arrival in the scene, arrival at the emergency department, neurological examination, neuroimaging acquisition, intravenous thrombolysis and groin puncture for MT), FAST-ED scale score, NIHSS score in the admission, diagnostic suspicion on the first neurological examination, diagnosis after neuroimaging and final diagnosis at the hospital discharge were collected.

Patients were excluded in case of lack of registry in the hospital database or missing data on service times.

### *Ethical Procedures*

The study was registered in the local Institutional Review Board and a consent form waiver was obtained. Authorization for data collection in the patient records was obtained from SAMU and the three hospitals participating in the study. The access to data was limited to members of the study staff and measures were taken to ensure confidentiality.

### *Data analysis*

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy (area under the curve - AUC) were calculated comparing the pre-hospital FAST-ED score as test variable (from 0 to 7 points), to the final diagnosis at hospital discharge (absence of LVO as negative, presence of LVO as positive) as the state variable. Nominal variables (sex, age, diagnoses and hospital of destination) were presented as frequencies and compared using *chi-square* test. Continuous variables (service times) were presented as medians with respective interquartile ranges and compared using Mann-Whitney's *U* test. A *p*-value below 0.05 was considered statistically significant. *IBM SPSS Statistics software v26.0* was used for the analysis.

## RESULTS

Seventy-four patients were included in the analysis. The median of age was 67.5 years, and 43.2% were female. The median of the NIHSS was 12 (IQR 7-14), with no statistical differences between hospitals ( $p=0.335$ ). Four patients were excluded for not being found in the hospital databases – Figure 2.

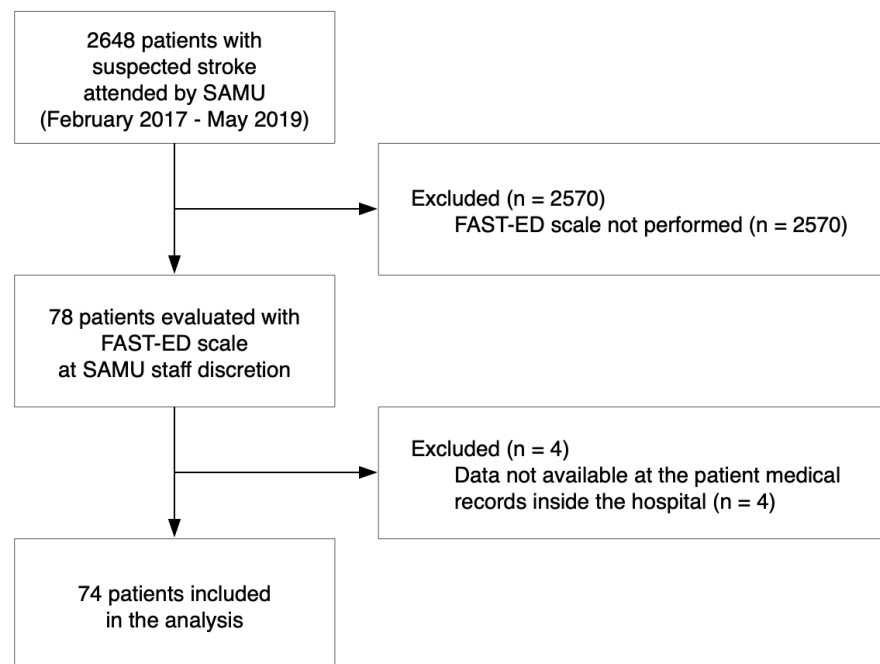


Figure 2 - Study Flowchart. SAMU: Serviço de Atendimento Móvel de Urgência; FAST-ED scale: Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination.

The diagnosis at hospital discharge was AIS for 45 (60.8%) patients, and 30 (66.6%) of the AIS were due to LVO. Table 2 summarizes the diagnoses at discharge.

Table 2 – Final diagnosis at discharge of the patients included in the study\*.

	HCPA (n=45)	HNSC (n=14)	HSCMPA (n=15)	TOTAL (n=74)
AIS	29 (64.4%)	5 (35.7%)	11 (73.3%)	45 (60.8%)
<i>AIS treated with tPA</i>	11/29 (37.9%)	--	2/11 (18.2%)	13/45 (28.9%)
<i>AIS with LVO</i>	20/29 (68.9%)	4/5 (80%)	6/11 (54.5%)	30/45 (66.7%)
<i>AIS with LVO treated with thrombectomy</i>	3/20 (15%)	--	--	3/30 (10%)
Hemorrhagic Stroke	6 (13.3%)	4 (28.5%)	--	10 (13.5%)
TIA	1 (2.2%)	3 (21.4%)	--	4 (5.4%)
Stroke Mimics	9 (20.0%)	2 (14.3%)	4 (26.7%)	15 (20.2%)

\* p-value > 0,05 for all variables. Stroke mimics comprises, in this cohort: anemia (1), functional neurological deficit (1), hyperglycemia (1), sepsis (1), recrudescence of deficits (1), seizure (3), chronic neurological deficits (1), syncope (2), encephalitis (1) and undetermined etiology (3). Values expressed as absolute numbers, followed by relative percentage.

Among the LVO patients, 20 presented an arterial occlusion in the CTA: Internal Carotid Artery in 1 patient, MCA-M1 in 15 patients, MCA-M2 in 3 patients and Basilar Artery in 1 patient. The remaining 10 patients presented infarction in the territories of MCA-M1 (8 patients) and MCA-M2 (2 patients). More patients with a FAST-ED score of 4 or more points were referred to HCPA than to other hospitals (34 vs. 5 vs. 8,  $p=0.017$ ). The diagnosis at discharge was AIS for 85.1% (40/47) patients with a FAST-ED score  $\geq 4$ , without statistically significant difference compared to patients with a low FAST-ED score (70.3%, 19/27,  $p=0.129$ ). FAST-ED scale score (0-7 points) demonstrated moderate correlation to the NIHSS score (0-42 points) (*Spearman*  $r=0.58$ ).

The service times are shown in Table 3. The median time from onset to ED arrival was 202 (IQR 136-260) minutes. There were no significant time differences between patients with high or low probability of LVO in the pre-hospital setting using FAST-ED score.

Table 3 – Service times of the patients included in the analysis (n=74).

SERVICE	MEDIAN TIME (minutes)
EMS call to scene	30 (22-36)
Scene to ED	50 (46-56)
Symptom onset to ED	202 (136-260)
EMS call to ED	79 (74-87)
Door to neurologist	28 (20-43)
Door to neuroimaging	27 (22-32)
Door to needle (tPA)	64 (55-85)
Door to groin (MT)	136 (70-223)

Service times are expressed as medians (interquartile ranges). EMS: Emergency Medical Service; ED: emergency department; tPA: tissue Plasminogen Activator; MT: mechanical thrombectomy.

Compared to the presence of LVO diagnosis at discharge in all patients evaluated by the FAST-ED scale by the EMS team in the pre-hospital setting, the FAST-ED score presented sensitivity of 80%, specificity of 47.7%, PPV 51.1%, NPV 77.8%, AUC 0,68 (CI 95% 0.55-0.80). Among patients with final diagnosis of AIS, the accuracy was higher, with an AUC of 0.75 (CI 95% 0.60-0.89), and sensitivity of 80%, specificity of 60%, PPV 80%, NPV 60% - Figure 3.

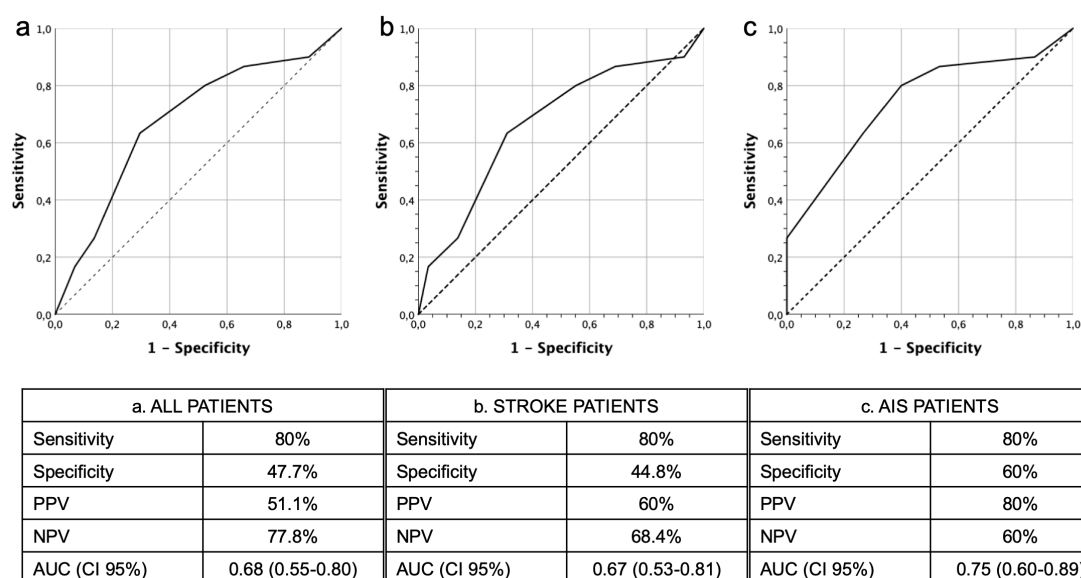


Figure 3 - Receiver Operating Characteristic (ROC) curves of patients assessed with the FAST-ED scale in the prehospital setting. A comparison was made between the probability of LVO obtained with the FAST-ED scale and the presence of LVO as the diagnosis at discharge. Curve “a” refers to all patients submitted to the triage. Curve “b” refers to patients whose final diagnosis was stroke of any type. Curve “c” refers to patients whose final diagnosis was AIS only. AIS: Acute Ischemic Stroke; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Logistic regression was used to evaluate the association of the ordinal FAST-ED score with the probability of LVO among different diagnoses at discharge: all diagnoses, all types of stroke and AIS only. The higher the FAST-ED score, the higher the probability of LVO, regardless of the final diagnosis. Among AIS patients, the probability was more expressive than among all diagnoses – Table 4.

FAST-ED Score	All Patients (n=74)	Stroke Patients (n=59)	AIS Patients (n=45)
0	0,137	0,195	0,197
1	0,184	0,256	0,297
2	0,244	0,328	0,421
3	0,315	0,409	0,556
4	0,396	0,496	0,683
5	0,483	0,582	0,787
6	0,571	0,664	0,864
7	0,655	0,737	0,916

Table 4 – Probability of large vessel occlusion (LVO) according to the score in the FAST-ED scale among different patients: all patients assessed with the scale, patients whose final diagnosis at discharge was stroke of any type and patients with final diagnosis of AIS only. AIS: Acute Ischemic Stroke.

## DISCUSSION

In our study, FAST-ED scale had shown lower accuracy in the detection of LVO in the prehospital setting (AUC 0.68) comparing to the literature. When the results were applied to patients with confirmed AIS, the accuracy was slightly better (AUC 0.75). Lima et al. found a good accuracy (AUC 0.81) in the validation paper of the FAST-ED scale<sup>12</sup>. It must be taken into account that their study was retrospective, hospital-based, and the scale was applied only to data in the patient medical records of patients with diagnosed AIS, probably by stroke neurologists. The CPSSS was also retrospectively applied in 303 patients with AIS diagnosis, obtaining an AUC of 0.67 for the detection of LVO<sup>11</sup>. Our

study evaluated the accuracy of FAST-ED scale, prospectively applied in the field by EMS healthcare professionals, what can partially explain the difference. Our results, however, are also significant.

The RACE scale was validated on a prospective study of 357 patients with suspected AIS<sup>10</sup>, with application of the scale by trained emergency technicians in the pre-hospital setting, obtaining good accuracy (AUC 0.82). In their study, the final diagnosis was AIS in 240 patients (67.2%) with 76 presenting LVO; hemorrhagic stroke in 52 (14.6%), TIA in 20 (5.6%), and other diagnoses in 45 patients (12.6%). Our cohort presented higher prevalence of LVO (40.5% vs. 21.2%) and stroke mimics (19.4% vs. 12.6%) what might have influenced our results.

We found a high sensitivity (80%) and a high NPV (77.8%) of the scale among all patients with suspected stroke that were assessed with the FAST-ED scale for the detection of LVO. This means that the odds of missing an LVO patient are low, and this characteristic is a good attribute for triage scales. Besides that, when the patient did not have an AIS with LVO, the other conditions in majority should have been evaluated in a tertiary hospital – for example, hemorrhagic strokes. It also may reduce the need for interhospital transfers and speed up the treatment of the patient, even though we did not find any difference in treatment times between the groups.

Our results evidence a moderate correlation between FAST-ED score and NIHSS score in the admission, also conflicting with the previous literature<sup>12</sup> ( $r=0.578$  vs.  $r=0.92$ ,  $p < 0,001$ ). We cannot identify a single factor responsible for this result, but the small sample may play a role.

Only 10% of patients with LVO (3 out of 30) received MT, because HCPA was the only hospital where this procedure was performed and, even there, only for patients randomized to the treatment arm of the RESILIENT Trial.

Several limitations might have contributed significantly to our results. The number of subjects included in the analysis was low (74 subjects), compared to the number of patients with suspected stroke (2648) attended by the SAMU in the period, what limits the internal and external validity of the study. The lack of integration between the prehospital and the in-hospital databases could explain missing of patient data. No consecutive stroke patients were assessed with the FAST-ED scale (despite repeated training sessions during the study period), once its use was under the judgement of the EMS healthcare professional in the scene, what might have altered the pre-test probability. The majority of the patients were referred to HCPA (44 of 74), and it also happened to patients with high FAST-ED scores (39 of 47), resulting in potential missing of “true negative” patients.

As this is a real-life, pragmatic study, it is susceptible to many biases. Therefore, the interpretation of the results must take this into account.

## CONCLUSIONS

In our study, FAST-ED scale showed moderate accuracy in the prehospital setting between suspected stroke patients, and good accuracy between AIS patients in the detection of LVO, although slightly lower than the available literature. A small sample size and selection bias may have played a role in this discrepancy. Enlargement of the cohort with inclusion of patients with low FAST-ED scores, consecutive application of the scale and better integration of the prehospital and in-hospital databases may allow more relevant conclusions.

## REFERENCES

1. Caplan LR. Basic Pathology, Anatomy, and Pathophysiology of Stroke [Internet]. In: Caplan's Stroke. Elsevier; 2009. p. 22–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416047216500043>
2. Lima FO, Mont'Alverne FJA, Bandeira D, Nogueira RG. Pre-hospital Assessment of Large Vessel Occlusion Strokes: Implications for Modeling and Planning Stroke Systems of Care. *Front. Neurol.* [Internet]. 2019;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00955/full>
3. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:11–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411587>

4. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:1009–1018. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414792>
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:1019–1030. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414905>
6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:2296–2306. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503780>
7. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015;372:2285–2295. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415061>
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46–e110.
9. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. 2019; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011427.pub2>
10. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millan M, Gomis M, et al. Design and Validation of a Prehospital Stroke Scale to Predict Large Arterial Occlusion: The Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale. *Stroke* [Internet]. 2014;45:87–91. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.113.003071>
11. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. Design and Validation of a Prehospital Scale to Predict Stroke Severity. *Stroke* [Internet]. 2015;46:1508–1512. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.115.008804>
12. Lima FO, Silva GS, Furie KL, Frankel MR, Lev MH, Camargo ÉCS, et al. Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination. *Stroke* [Internet]. 2016;47:1997–2002. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.116.013301>
13. Nogueira RG, Silva GS, Lima FO, Yeh Y-C, Fleming C, Branco D, et al. The FAST-ED App: A Smartphone Platform for the Field Triage of Patients With Stroke. *Stroke* [Internet]. 2017;48:1278–1284. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.116.016026>

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo realizou a mensuração da acurácia, bem como valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, da escala FAST-ED para a detecção de oclusão de grande vaso em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico. A escala FAST-ED mostrou moderada acurácia, porém alto valor de sensibilidade e valor preditivo negativo, que são atributos importantes para uma escala de triagem. Este achado reduz a probabilidade de não diagnosticar pacientes com oclusão de grande vaso.

Foi descrito o perfil de pacientes encaminhados aos centros de Acidente Vascular Cerebral (AVC) de Porto Alegre, sendo que houve diferença significativa entre o número de pacientes encaminhados ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com escore na escala FAST-ED de 4 pontos ou mais. Este achado era esperado, pois o fluxo de atendimento preconizava o encaminhamento preferencial deste subgrupo de pacientes ao HCPA.

Os tempos de atendimento foram descritos, sem diferença estatisticamente significativa entre hospitais ou pacientes com diferentes escores na escala FAST-ED.

Entre os 74 pacientes triados pela escala FAST-ED no pré-hospitalar, 55 tiveram diagnóstico confirmado de AVC na internação hospitalar, correspondendo a uma taxa de acerto de 74,3%.

Não é possível calcular o impacto do pequeno número amostral nos resultados, principalmente considerando que a escala fora aplicada de maneira não-consecutiva pelos profissionais do pré-hospitalar, e mais de 2500 potenciais pacientes não foram incluídos na análise.

Apesar de diferir dos resultados prévios da literatura, o presente estudo traz o teste da escala na finalidade para qual ela foi desenvolvida: o ambiente pré-hospitalar. Os resultados servem de base para melhorias no processo de coleta de dados, registro de dados, treinamento da equipe pré-hospitalar e integração das bases de dados pré-hospitalar e intra-hospitalar.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

O SAMU seguirá com o uso da escala FAST-ED em pacientes com suspeita de AVC isquêmico, pois ela foi incorporada ao Protocolo Pré-hospitalar de AVC do município de Porto Alegre. Com isso, a perspectiva é de aumento do número de pacientes triados, o que pode servir de base para uma segunda fase deste projeto.

Há também a possibilidade de aliar a escala de triagem pré-hospitalar a outras estratégias de triagem, como exames de imagem ou neurofisiológicos ainda na ambulância. Caso ocorra, este é outro campo de pesquisa potencial.



## 10. APÊNDICES

## Apêndice 1 – Checklist STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy)

Section & Topic	No	Item	Reported on page
TITLE OR ABSTRACT			
	1	Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC)	4 and 5
ABSTRACT			
	2	Structured summary of study design, methods, results, and conclusions	4 and 5
INTRODUCTION			
	3	Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test	10 to 21
	4	Study objectives and hypotheses	25
METHODS			
<i>Study design</i>	5	Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)	30
<i>Participants</i>	6	Eligibility criteria	30
	7	On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous tests, inclusion in registry)	30
	8	Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location and dates)	30
	9	Whether participants formed a consecutive, random or convenience series	30
<i>Test methods</i>	10a	Index test, in sufficient detail to allow replication	30 and 31
	10b	Reference standard, in sufficient detail to allow replication	30 and 31
	11	Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist)	30
	12a	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory	31
	12b	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory	31
	13a	Whether clinical information and reference standard results were available to the performers/readers of the index test	30
	13b	Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard	30
<i>Analysis</i>	14	Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy	32

	15	How indeterminate index test or reference standard results were handled	31
	16	How missing data on the index test and reference standard were handled	31
	17	Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory	N/A
	18	Intended sample size and how it was determined	N/A
<b>RESULTS</b>			
<i>Participants</i>	19	Flow of participants, using a diagram	32
	20	Baseline demographic and clinical characteristics of participants	32 and 33
	21a	Distribution of severity of disease in those with the target condition	33
	21b	Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition	33
	22	Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard	33
<i>Test results</i>	23	Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard	33
	24	Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals)	34
	25	Any adverse events from performing the index test or the reference standard	N/A
<b>DISCUSSION</b>			
	26	Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability	34 and 35
	27	Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test	34 and 35
<b>OTHER INFORMATION</b>			
	28	Registration number and name of registry	N/A
	29	Where the full study protocol can be accessed	N/A
	30	Sources of funding and other support; role of funders	N/A