Venancio Magnani Lima

**Análise comparativa de doentes portadores de aneurismas cerebrais
gigantes e complexos tratados com técnica endovascular**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Eberval Gadelha
Figueiredo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

@reprodução autorizada pelo autor

Lima, Venâncio Magnani

Análise comparativa de doentes portadores de
aneurismas cerebrais gigantes e complexos tratados
com técnica endovascular / Venâncio Magnani Lima. --
São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Eberval Gadelha Figueiredo.

Descritores: 1.Aneurisma intracraniano
2.Embolização terapêutica 3.Resultado de tratamento
4.Estudo comparativo

USP/FM/DBD-385/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Eu dedico este trabalho:

Ao meu querido pai **Luiz Carlos Ladeira Lima**, grande amigo de todas as horas que me ensinou os valores da honestidade, perseverança e fé. Por meio de sua mente brilhante iniciei meus aprendizados da neurocirurgia. Que Deus o tenha!

À minha preciosa esposa **Jacimá de Souza Mesquita Lima**.

Aos meus queridos filhos **Anselmo, Fernando e Maria Augusta**.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Jacques Moret**, por sua generosidade em permitir que eu utilizasse os arquivos médicos de seus doentes. Um cientista brilhante que trata seus doentes com paixão e técnica única. Uma frase sua durante a embolização de um doente marcou-me profundamente *“Tudo é permitido durante um ato médico, desde que realizado com amor”*.

Ao **Prof. Laurent Spelle**, amigo de convivência por 2 anos em Paris, que gentilmente cedeu exames de imagem para minha tese.

Ao meu orientador **Professor Eberval Gadelha Figueiredo** que bondosamente aceitou-me para o desafio de escrever esta tese. Nossas reuniões de trabalho foram sempre em tom de cordialidade e muito instrutivas.

Ao Epidemiologista **Alex Jones F. Cassenote** por sua valiosa ajuda na confecção desta tese.

À **Thaís Figueira**, secretária do *Programa de Pós-graduação em Neurologia* da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seus incentivos na realização deste trabalho.

Aos **funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, que sempre se mostraram atenciosos e prestativos.

Aos **Profs. Manoel Jacobson Teixeira, Almir de Andrade e Marco Antonio Zanini**, integrantes da mesa de qualificação, por suas valiosas correções e sugestões durante minha apresentação no exame de qualificação.

Ao prezado amigo **Dr. Sergio Listik**, que trabalha incansavelmente para que nossa especialidade de neurocirurgia seja exercida com honra e dignidade, e que me incentivou a completar os estudos para conclusão desta obra.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Tabelas	
Lista de Figuras	
Lista de Quadros	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Etiologia e classificação	2
1.2 Aspectos epidemiológicos e risco de sangramento	5
1.3 Aspectos clínicos e diagnóstico	7
1.4 Tratamento	10
1.4.1 Técnicas endovasculares	11
1.4.2 O tratamento endovascular dos AICs	13
1.4.3 Tratamento dos ACGs	19
2 OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo geral	26
2.2 Objetivos específicos	26
3 MÉTODOS	27
3.1 Tipo de estudo, número de indivíduos e aspectos éticos	28
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	28
3.3 Conjunto de dados	29
3.3.1 Classificação	30
3.3.2 Opção de tratamento	30
3.3.3 Sinais e sintomas	32
3.3.4 Localização	33
3.4 Tratamento endovascular	34
3.5 Teste de oclusão (TO)	35
3.6 Análise estatística	39
4 RESULTADOS	41
4.1 Casuística e seguimento	42
4.2 Quadro clínico	44
4.3 Características e tamanho dos aneurismas	46
4.4 Tratamentos e desfechos	48
4.4.1 Tratamentos múltiplos	48
4.4.2 Complicações dos tratamentos	49

4.5	Oclusão do aneurisma.....	53
5	DISCUSSÃO	55
5.1	Considerações iniciais.....	56
5.2	Objetivos e hipóteses do estudo.....	58
5.3	Interpretação dos resultados	59
5.4	Complicações dos tratamentos	60
5.4.1	Aneurisma “de novo”, complicação inerente ao tratamento OVPA	61
5.5	Resultado dos tratamentos no mRS e taxa de oclusão do aneurisma	62
5.6	Cirurgia de anastomose extra-intracraniana.....	65
5.7	Retratamento.....	65
5.8	Validação das propostas de tratamento	66
5.9	Custos dos tratamentos.....	67
5.10	Implicações práticas do estudo	68
5.11	Limitações do estudo	69
5.12	Homenagem aos pioneiros da Neuroradiologia Diagnóstica e Terapêutica e Neurocirurgia Vascular brasileira.....	70
6	CONCLUSÃO	71
7	ANEXOS.....	73
8	REFERÊNCIAS	79

Lista de Abreviaturas

AC	Aneurisma Cerebral
ACoA	Artéria Comunicante Anterior
ACC	Aneurisma Cerebral Complexo
ACCo	Artéria Carótida Comum
ACG	Aneurisma Cerebral Gigante
ACI	Artéria Carótida Interna
ACI D	Artéria Carótida Interna Direita
ACI E	Artéria Carótida Interna Esquerda
ACM	Artéria Cerebral Média
ACP	Artéria Cerebral Posterior
ACoA	Artéria Comunicante Anterior
ACoP	Artéria Comunicante Posterior
ACGs	Aneurismas cerebrais gigantes
AICA	Artéria Cerebelar Anteroinferior
AIC	Aneurisma Intracraniano
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AP	Anteroposterior
APA	Artéria Portadora do Aneurisma
aRM	Angiorressonância Magnética
aRMC	Angiorressonância Magnética do Crânio
art. vert. D	Artéria Vertebral Direita
art. vert. E	Artéria Vertebral Esquerda
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CCA	Complex Cerebral Aneurysm

D	Direito
DAOP	Doença Arterial Periférica Obstrutiva
DM	Diabetes Mellitus
DAS	Angiografia por Subtração Digital
E	Esquerdo
FOAR	Fondation Ophtalmologiche Adolphe de Rothschild
GCA	Giant Cerebral Aneurysm
GDC	Guglielmi Detachable Coils
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HSA	Hemorragia Subaracnóidea
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA	International Study on Uruptured Intracranial Aneurysms
mRS	Escala De Rankin Modificada
OVPA	Oclusão do Vaso Portador do Aneurisma
P	Perfil
PAO.	Parent Artery Occlusion
PICA	Artéria Cerebelar Pósterio-Inferior
RM	Ressonância Magnética
RMC	Ressonância Magnética do Crânio
RTE	Efeito Relativo do Tratamento
SDF	Estente Diversor de Fluxo
TC	Tomografia Computadorizada
TC crânio	Tomografia Computadorizada do Crânio
TO	Teste de Oclusão
UI	Unidades Internacionais

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Condições clínicas prévias ao tratamento de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	45
Tabela 2 - Características e apresentação clínica pré tratamento dos aneurismas de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	46
Tabela 3 - Estatísticas descritivas do tamanho do aneurisma (área circulante em mm) e do número de tratamentos realizados de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	47
Tabela 4 - Característica dos tratamentos de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	49
Tabela 5 - Complicações associadas aos tratamentos de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	50
Tabela 6 - Estatísticas descritivas do modified rankin scale inicial e final de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	50
Tabela 7 - Efeito relativo do tratamento (RTE) no modified rankin scale de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	52
Tabela 8 - Efeito do tratamento no modified rankin scale de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	53
Tabela 9 - Oclusão total do aneurisma de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	54

Lista de Figuras

Figura 1 - Imagens intraoperatórias e de angiografia de AICs	5
Figura 2 - Representação das classificações dos segmentos da ACI	33
Figura 3 - Angiografia cerebral ACI AP em TO	37
Figura 4 - Fluxograma do estudo	42
Figura 5 - Distribuição dos gêneros de acordo com o tipo de intervenção realizada (OVPA versus SDF)	43
Figura 6 - Distribuição etária de acordo com o tipo de intervenção realizada (OVPA versus SDF)	43
Figura 7 - Distribuição do tamanho do aneurisma (área circulante em mm) de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)	47
Figura 8 - Análise do modified rankin scale inicial e final para grupo, tempo e interação grupo*tempo	51
Figura 9 - Efeito do tratamento (OVPA versus SDF) sob a oclusão total do aneurisma	54

Lista de Quadros

Quadro 1 - Risco acumulado de rotura em 5 anos dos AICs segundo o estudo ISUIA ²⁹	7
--	---

Lima VM. *Análise comparativa de doentes portadores de aneurismas cerebrais gigantes e complexos tratados com técnica endovascular* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: aneurisma cerebral gigante (ACG) e/ou complexo (ACC) representam 5% dos aneurismas cerebrais. No caso de rotura ACGs/ACCs podem ser responsáveis por altas taxas de mortalidade e morbidade. As finalidades do tratamento dos ACG/ACC são: eliminação do efeito de massa, proteção contra sangramentos e cura pela eliminação aneurismática. **Objetivo:** investigar e comparar o tratamento endovascular de doentes com ACCs/ACG, com duas técnicas: a) oclusão do vaso portador do aneurisma intracraniano complexo/gigante – OVPA; *versus* b) tratamento com estente diversor de fluxo - SDF, e avaliar qual técnica oferece melhor resultado clínico baseado no índice modificado de Rankin - mRS e exclusão do aneurisma. **Métodos:** estudo transversal comparativo não randomizado com extração de dados de prontuários clínicos selecionados por busca com palavras-chave “aneurismas gigantes, aneurismas complexos”, de doentes tratados de 1992 até 2015, nos arquivos dos Hospitais Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild e Hôpital Beaujon, ambos em Paris, França. Dados da apresentação clínica, morbididades associadas, hemorragia subaracnoidea - HSA ou não, sintomas e sinais (cefaleia, casos com sinais neurológicos localizatórios, acidente vascular cerebral isquêmico - AVCI, acidente vascular cerebral hemorrágico - AVCH, acometimento de nervos cranianos, hemiparesias, ataxias, síndromes de hipertensão intracraniana por lesões com efeito de massa, diminuição do nível de consciência, convulsões), mRS na admissão e alta e escala de Hunt & Hess foram catalogados. Para estudar a distribuição das variáveis qualitativas de acordo com o grupo foi empregado o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fischer. O teste de Mann-Whitney foi usado para a comparação de dois grupos independentes no caso de variáveis quantitativas. Para testar a hipótese de não modificação do mRS entre as diferentes intervenções no tempo, um modelo de ANOVA de medidas repetidas não paramétrica e um modelo *generalized estimating equations* foi proposto. Uma regressão logística binária foi utilizada para avaliar o efeito dos dois tratamentos na oclusão total dos aneurismas.

Resultados: foram avaliados 101 doentes portadores de 105 ACGs/ACCs, sendo que no grupo OVPA foram classificados 69 aneurismas (65,7%) e, no SDF 36 aneurismas (34,3%). As complicações após os procedimentos foram observadas em 14,5% (IC95% 7,7%-24,2%) no OVPA e no SDF em 41,7% (IC95% 26,7%-57,9%), $p=0,003$. Em relação ao mRS no grupo OVPA, a primeira aferição, de apresentação do doente, de mRS classificou 81,2% dos indivíduos com escores ≤ 2 , valor semelhante ao da segunda medida pos tratamento, de 84,1%, já no grupo SDF a primeira medida classificou 91,7% dos indivíduos com escores ≤ 2 e a segunda de 77,8%, $p=0,011$. No grupo OVPA o percentual de oclusão total foi de 85,5% e, no caso do SDF foi de 38,9%, a diferença entre os grupos foi de 45,7% maior a percentual de oclusão total no grupo OVPA com significância estatística ($p<0,001$), mesmo ajustado no modelo de regressão logística para sexo, idade e complicações. **Conclusões:** as complicações após o procedimento foram significativamente maiores no grupo SDF. Em relação ao mRS em sua análise qualitativa, observou-se que no grupo OVPA a proporção dos doentes com $mRS \leq 2$ foi semelhante entre a primeira e a segunda medida, enquanto no SDF a proporção de indivíduos com $mRS > 2$ aumentou significativamente em sua segunda medida. A oclusão total do aneurisma foi mais comum no grupo OVPA.

Descritores: Aneurisma intracraniano; Embolização terapêutica; Resultado de tratamento; Estudo comparativo.

SUMMARY

Lima VM. *Comparative analysis of patients with giant and complex cerebral aneurysms treated with endovascular technique* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: giant (GCA) and/or complex (CCA) cerebral aneurysm represent 5% of all cerebral aneurysms. In the case of rupture GCAs / CCAs can be responsible for high mortality and morbidity rates. The purposes of the GCA / CCA treatment are: elimination of the mass effect, protection against bleeding and cure by aneurysmal elimination. **Objective:** to investigate and compare the endovascular treatment of patients with GCA/CCA, with two techniques: a) parent artery occlusion of the complex / giant intracranial aneurysm - PAO; *versus* b) treatment with flow diverter stent FDS, and assess which technique offers better clinical outcome based on mRS and total exclusion of the aneurysm. **Methods:** non-randomized comparative cross-sectional study with extraction of data from clinical records selected by searching terms "giant aneurysms, complex aneurysms" from 1992 to 2015 treated patients in the archives of the Hospitals Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild and Hôpital Beaujon, both in Paris, France. Data on clinical presentation, comorbidities, SAH or not, symptoms and signs (headache, cases with localized neurological signs, ischemic and haemorrhagic strokes, cranial nerve involvement, hemiparesis, ataxias, intracranial hypertension syndromes due to mass lesions, state of consciousness, seizures), mRS on admission and discharge and Hunt & Hess scale were cataloged. To study the distribution of qualitative variables according to the group, the chi-square test or the Fischer exact test was used. The Mann-Whitney test was used to compare two independent groups in the case of quantitative variables. To test the hypothesis of non-modification of mRS between the different interventions in time, a model of non-parametric repeated measures ANOVA and a generalized estimating equations model was proposed. A binary logistic regression was used to evaluate the effect of the two treatments on the total exclusion of the aneurysms. **Results:** 101 patients with 105 GCAs/CCAs were evaluated. In the PAO group, 69 aneurysms were classified (65.7%) and in FDS 36 (34.3%). The complications after the procedures were observed in 14.5% (95% CI 7.7%-24.2%) in the PAO and FDS in 41.7% (95% CI: 26.7%-57.9%),

p=0.003. Regarding mRS in the PAO group, the first measurement of mRS classified 81.2% of the individuals with scores ≤ 2 , similar to the second measure of 84.1%, while in the FDS group the first measure classified 91.7% of the patients. individuals with scores ≤ 2 and the second of 77.8%, p=0.011. In the PAO group, the percentage of total occlusion was 85.5% and, in the case of the FDS, 38.9%, the difference between the groups was 45.7% greater than the percentage of total occlusion in the PAO group with statistical significance (p<0.001), even adjusted in the logistic regression model for the sex, age and complication. **Conclusions:** complications after the procedure were significantly higher in the FDS group. In relation to the modified rankin scale, it was observed that in the PAO group the proportion of patients with mRS ≤ 2 was similar between the first and second measures, while in the FDS the proportion of subjects with mRS> 2 increased significantly in its second measure; and total exclusion of the aneurysm was more common finding in the PAO group.

Descriptors: Intracranial aneurysm; Therapeutic embolization; Treatment Outcome; Comparative study.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Etiologia e classificação

O aneurisma intracraniano (AIC) é uma dilatação associada à fragilidade da parede arterial e que apresenta elevado risco de ruptura. As artérias intracranianas apresentam peculiaridades quando comparadas às extracranianas: o tecido muscular é mais escasso na túnica média desses vasos, além da camada elástica em ambas túnicas ser notoriamente menor; além do mais, a túnica adventícia é mais fina e a lâmina elástica interna mais proeminente¹. Estas características somadas ao fato das artérias intracranianas estarem localizadas em espaço subaracnóideo, sem suporte de tecido conectivo², favorecem o desenvolvimento desses aneurismas.

Segundo a literatura, os AICs podem ter várias origens incluindo fatores congênitos e outros adquiridos^{3,4}: predisposição congênita (defeito na camada muscular da túnica média); malformação arteriovenosa cerebral, tanto nas artérias nutridoras, por hiperfluxo, como no nidus; aterosclerótica ou hipertensiva; embólica (mixoma atrial); infecciosa (aneurismas micóticos) originados a partir dos êmbolos de lesões vegetantes nas endocardites com *Streptococcus* sp; inflamatório, como no caso da poliarterite nodosa, do lúpus eritematoso sistêmico e da arterite das células gigantes, que levam à necrose fibrinoide com ruptura da camada elástica; traumática ou *falsos aneurismas* em fraturas cranianas, que se desenvolvem no eixo longitudinal da artéria e na periferia do sistema arterial; induzidos por neoplasias e radiação.

A maior parte dos aneurismas estão situados na bifurcação das artérias, 85% na porção anterior do círculo de Willis e 15% no sistema vertebrobasilar. Os da circulação anterior se distribuem na artéria comunicante anterior (ACoA),

representando 35%, artéria carótida interna (ACI) e artéria comunicante posterior (ACoP) 30% e bifurcação da artéria cerebral média (ACM), com 20%. No sistema vertebrobasilar 50% se localiza no topo da artéria basilar e segmento P1 da artéria cerebral posterior³.

Os AICs podem ser classificados quanto à (i) morfologia em saculares, dissecantes e fusiformes, sendo que os saculares correspondem de 66% a 98%⁵. Os aneurismas saculares aparecem devido ao aumento gradual de pequeno aneurisma com colo⁶; (ii) tamanho, pequenos <10mm, grandes <25mm, gigantes >25mm; e (iii) localização, sendo que 85% ocorrem na circulação anterior e 15% na circulação posterior⁷.

Os aneurismas cerebrais gigantes (ACGs) são definidos como qualquer aneurisma maior do que 25mm no máximo diâmetro. Diferente de aneurismas pequenos (<10 mm) ou grandes (<25 mm), os gigantes podem ser saculares, fusiformes de origem aterosclerótica e serpentiforme por origem das trombozes e recanalização dos aneurismas fusiformes ou saculares, dois terços deles ocorrem na circulação anterior e um terço na posterior⁸.

Os ACGs são o resultado de mudanças complexas e progressivas de um aneurisma menor, devido ao *stress* hemodinâmico à resposta secundária ao processo de cicatrização tal como hemorragias, trombose, fibrose ou reação inflamatória da parede arterial. ACGs saculares, provavelmente, se originam de aneurismas saculares menores situados nas bifurcações arteriais por meio de danos repetidos e cicatrização do endotélio na parede do aneurisma⁹. Esses aneurismas ocorrem no seio cavernoso e na artéria carótida interna (ACI) supraclinoidea, artéria oftálmica seguida pela artéria cerebral média; e, na circulação posterior, predominam no topo da artéria basilar em 70% dos casos,

sendo que os que se apresentam no tronco da artéria basilar são, na maioria, aneurismas fusiformes¹⁰. Em uma série de 335 aneurismas gigantes da circulação anterior, Drake et al.¹¹ observaram que 15% eram fusiformes.

Os ACGs fusiformes se desenvolvem por degeneração aterosclerótica da parede arterial permitindo a dilatação do lúmen, em longos segmentos do vaso ao invés de nos pontos de bifurcação. Não existe colo e ramos perfurantes podem ser englobados pelo aneurisma¹². Já os serpentiformes são uma forma de aneurismas fusiformes com lúmen irregular e tortuoso, e velocidade de fluxo diminuída nestes canais, em comparação com o fluxo das outras artérias. Existem algumas evidências de que estes aneurismas se desenvolvem da trombose com recanalização dentro do lúmen dos aneurismas fusiformes¹³.

Além da definição baseada no tamanho do aneurisma, existem também os aneurismas cerebrais complexos (ACCs), aqueles com chances maiores de evolução desfavorável em relação à sua história natural e piores resultados do tratamento. Segundo Hanel e Spetzler¹⁴ e Andaluz¹⁵ os ACCs devem preencher alguns destes parâmetros :1) diâmetro maior do que 25mm; 2) localização de acesso técnico difícil ou com morbidade elevada; 3) tratamentos prévios; 4) ausência de circulação colateral; 5) trombo intra-aneurismal; 6) calcificação da parede do aneurisma; 7) colo largo; 8) ramos saindo do saco aneurismático; 9) estrutura da parede arterial com aneurismas *blister-like*, dissecantes; 10) em contato íntimo no parênquima cerebral, tronco cerebral, nervos cranianos; podem ser saculares, fusiformes e serpentiformes e apresentam peculiaridades que acrescem dificuldades as técnicas reconhecidas de tratamento. Aneurismas com tratamentos prévios em que não foi possível exclusão total portam dificuldades e também podem ser considerados de complexo manejo.

A Figura 1 ilustra imagens de exames e de cirurgias de vários tipos de ACCs, incluindo os gigantes.

FONTE: Andaluz & Zuccarello, 2011¹⁵, com modificações.

Figura 1 - Imagens intraoperatórias e de angiografia de AICs

NOTA: Exemplos de tamanho gigante (A), trombose intraluminal (B), configuração complexa (C), localização de difícil acesso (D), tratamentos prévios (E), calcificação da parede do aneurisma (F), envolto por tecido cerebral (G), aneurisma blister-like (H), aneurisma envolvendo artéria parental (I), ramo saindo do aneurisma (J), colo largo (K), aneurisma fusiforme (L).

1.2 Aspectos epidemiológicos e risco de sangramento

A prevalência média global de aneurismas não rotos é estimada em 2,8% (IC95%:2,0–3,9%) em toda a população¹⁶⁻¹⁸. Aneurismas podem aumentar em frequência com idade acima dos 30 anos e são, aproximadamente, 1,6 vezes

mais comuns em mulheres³. Estudos realizados no século passado, já mostraram que entre 10 a 15 milhões pessoas, nos Estados Unidos, apresentam um AIC^{19,20}. Estes dados, em combinação com a incidência de hemorragia subaracnoidea (HSA) de 10 casos por 100.000 pessoas por ano²¹, sugerem que uma grande parte destes aneurismas não se rompem.

Na hipótese de ruptura, a mortalidade ocorre entre 40 e 60%²², e os doentes que sobrevivem sofrerão complicações com morbidade adicional e novos riscos de ressangramento. Acredita-se que apenas 0,25% dos aneurismas apresentem ruptura e, ainda assim, cerca de 500.000 pessoas morrem anualmente no mundo devido a aneurismas rotos¹⁸.

Os ACGs correspondem, em valores relativos, a 5% de todos os AICs com maior ocorrência entre 50 e 70 anos de idade e predomínio no sexo feminino^{23,24}, com distribuição 2/3 na circulação anterior e 1/3 na posterior²³. Segundo o que reportou Peerless et al.¹¹, a taxa de mortalidade de doentes que não apresentaram hemorragia foi maior que 60% em 2 anos. O prognóstico foi ainda pior para os doentes que se tornaram sintomáticos com hemorragia subaracnoidea. Aneurismas complexos assim como os gigantes ocorrem também em proporção semelhante^{8,25}.

Atualmente são reconhecidos os fatores de risco, como idade, sexo, tabagismo, alcoolismo, hipertensão arterial (HAS), hipercolesterolemia, aterosclerose, que favorecem seu crescimento e sua ruptura¹⁶. AICs familiares podem ter um tamanho maior ao romper e, geralmente, são múltiplos, sugerindo mecanismos de natureza genética²⁶. A prevalência dos AICs, nos parentes em primeiro grau de doentes portadores de aneurisma, é de três a quatro vezes maior que em pessoas na população em geral²⁷. Além disso, aneurismas em

parentes de primeiro grau tendem a se romper em um tamanho menor e em idades mais jovens, em comparação com doentes com aneurismas esporádicos²⁸.

O risco de sangramento dos aneurismas foi estudado por Wiebers.²⁹ Neste estudo, para aneurismas não rotos, foi realizada uma análise comparando o tamanho do aneurisma, sua localização com o risco de sangramento em 5 anos. Percebeu-se que os aneurismas >25 mm possuem altas taxas de sangramento em 5 anos, 40% e 50%, respectivamente, na circulação anterior e posterior (Quadro 1).

Quadro 1 - Risco acumulado de rotura em 5 anos dos AICs segundo o estudo ISUIA²⁹

Tamanho/localização	<7mm	7-12mm	13-24mm	>25mm
ACI/ ACoA/ACA/ACM	0%	2,6%	14,5%	40%
ACoP/circulação posterior	2,5%	14,5%	18,4%	50%

FONTE: Wiebers et al.,2003²⁹, com modificações

NOTA: (ACI) artéria carótida interna; (ACoA) artéria comunicante anterior; (ACA) artéria cerebral anterior; (ACM) artéria cerebral média; (ACoP) artéria comunicante posterior.

1.3 Aspectos clínicos e diagnóstico

A maioria dos AICs se apresenta com hemorragia subaracnoidea (HSA) devido a rotura, que leva a hemorragia intracerebral em 20 a 40%, intraventricular em 13 a 28% e hematoma subdural em 2 a 5%. Outras apresentações incluem as hemorragias sentinelas, acidente vascular cerebral por êmbolos que se desprendem do aneurisma, convulsões e cefaleias¹⁷. Para Wijdicks et al.³⁰ muitos doentes com hemorragia subaracnoidea apresentam um início agudo de cefaleia intensa, frequentemente descrita como a “pior dor de

cabeça da minha vida”. Há, que se considerar, no entanto, que cerca de 10% dos indivíduos morrem antes de acessarem o serviço médico e, muitos outros, estão em coma ou com comprometimento neurológico, fato que impede estudos mais aprofundados.

No estudo ISUIA²⁹ algumas situações clínicas foram comuns, o diagnóstico de aneurisma não roto foi feito durante a avaliação da hemorragia de outro aneurisma em 30,4% dos casos; cefaleia em 23,7%; doença isquêmica cerebrovascular ou ataque isquêmico transitório em 10,6% e 10,5%; paralisia do nervo craniano em 8,0%; convulsões em 2,9%; sintomas de efeito de massa 2,7%; hemorragia subdural ou intracerebral em 1,2%; tumor em 0,8%, doenças degenerativas do sistema nervoso central em 0,4%; e em condições indefinidas em 7,1%.

No caso dos ACGs quadros de déficit neurológico progressivo por efeito de massa do aneurisma gigante ou hemorragia subaracnoidea grave (HSA) ocorrem como sintomas iniciais. A apresentação clínica inicial com HSA é frequente, variando entre 20% a 70%^{8,31-32}, sendo o fator mais comum do óbito em indivíduos que receberam tratamento conservador para ACGs. Os ataques isquêmicos transitórios ou infartos cerebrais isquêmicos multifocais estão associados ao deslocamento de trombos no interior do aneurisma.

Em muitos casos os aneurismas intracranianos são encontrados incidentalmente, durante exames de avaliação em doentes com hemorragia subaracnóidea ou sintomas associados³³. Nas duas últimas décadas a detecção de aneurismas intracranianos não rotos aumentou devido a novas e melhores técnicas de diagnóstico como a angiografia por subtração digital, angiografia por ressonância magnética e angiotomografia computadorizada tridimensional, além

de uma política de tratamento mais ativa com procedimentos mais precoces para doentes com ruptura do AICs; ou seja, doentes mais velhos e em pior condição agora são tratados com mais frequência do que no passado^{26,34}.

Para Sayer et al.³⁵, um teste diagnóstico que alia confiabilidade com simplicidade da técnica para diagnóstico de aneurismas rotos é a tomografia computadorizada (TC) não contrastada, que é positiva em 98-100% dos casos por até 12 horas após o início, e é positiva em 93% dos casos nas primeiras 24 horas; tais resultados positivos diminuem com o tempo. Quando a TC inicial da cabeça é negativa, mas existe forte suspeita clínica, certas sequências de ressonância magnética (FLAIR, SWI, GRE)³⁶ podem ser sensíveis o suficiente para mostrar até mesmo pequenas quantidades de sangue subaracnoideo. A angiografia por ressonância magnética (angiorressonância ARM) é outra modalidade útil; entretanto, a sensibilidade para aneurismas menores (<3 mm) é menor. A sensibilidade agrupada da ARM é de 95% (IC 95%: 89-98%) e a especificidade agrupada foi de 89% (IC 95%: 80-95%)³³.

A punção lombar pode diagnosticar a HSA quando os exames de imagem falham, embora "*traumatic tap*" possa ocorrer em até 20% dos casos. A liberação de hemoglobina dos glóbulos vermelhos é metabolizada em oxihemoglobina e bilirrubina molecular pigmentadas, resultando em xantocromia. A oxihemoglobina pode ser detectada em poucas horas. A formação de bilirrubina, um processo dependente de enzima, é diagnosticamente mais confiável, mas pode exigir até 12 horas para ocorrer. A angiografia por subtração digital (DSA) continua sendo a modalidade de imagem padrão-ouro para aneurismas intracranianos³³.

1.4 Tratamento

Houve evolução progressiva no tratamento dos AICs com o aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos iniciados com os exames de angiografia cerebral por Egas Moniz³⁷, em 1933. Com novos recursos estas lesões puderam ser detectadas com maior precisão em contraponto ao diagnóstico clínico marcado pela presença de cefaleias com rigidez de nuca de instalação súbita associada ao rompimento do aneurisma e, consequente, hemorragia intracraniana.

Inicialmente os tratamentos eram realizados de maneira indireta com ligadura das artérias carótidas internas no pescoço, objetivando a diminuição do fluxo sanguíneo para o aneurisma e desta forma induzir à sua trombose ou evitar ressangramentos³⁸⁻³⁹.

Nos anos 1950 Sir Geoffrey Jefferson descreveu a oclusão carotídea como tratamento²⁴. As abordagens intracranianas, muito temidas devido aos resultados ruins, aos poucos foram tornando-se realidade. Desse processo histórico se destacam alguns pesquisadores como Norman Dott, em 1931, que conseguiu chegar ao aneurisma e colocar musculo ao redor do saco aneurismático³⁹⁻⁴⁰. Walter Dandy, em 1937, realizou a exclusão do AIC através de clip³⁹. Em 1948, Henry Schwartz, também descreveu sua experiência com uma abordagem cirúrgica direta de um grande aneurisma da artéria basilar, que foi clipado com sucesso usando grampos de prata⁴¹. Yasargil revolucionou o tratamento neurocirúrgico dos AICs através do uso de microscópio cirúrgico a

partir de 1970^{39,42}. Abordagem efetiva quando possível a clipagem cirúrgica causa a exclusão do saco aneurismático⁴³.

1.4.1 Técnicas endovasculares

As técnicas endovasculares são de evolução recente, iniciadas com Egas Moniz em 1927⁴⁴, com contribuições de Seldinger, em 1953⁴⁵. Juntamente com o avanço das técnicas de engenharia aplicadas na confecção dos materiais de navegação, cateteres, microcateteres, microguias, molas, colas, balões e estentes. Da interação entre médicos e engenheiros, surgem os novos materiais que, muitas das vezes, são testados e aperfeiçoados antes de serem lançados no mercado. As técnicas endovasculares eram indicadas, a princípio, para os aneurismas de difícil tratamento cirúrgico devido ao tamanho ou à localização de difícil acesso, e nos doentes com morbididades associadas graves que impediam a realização de cirurgias. O tratamento endovascular ganhou impulso com as molas de largagem controlada na oclusão do aneurisma⁴⁶⁻⁴⁷.

Em 2002, foi publicado o primeiro estudo ISAT mostrando a superioridade do tratamento endovascular sobre a clipagem cirúrgica²¹ em doentes com aneurismas rotos, sendo a primeira opção de tratamento dos AICs. Em 2007, um estudo de revisão comparando clipagem e tratamento endovascular para os aneurismas não rotos e rotos em estudo multicêntrico e randomizado, mostrou os resultados pós-tratamento na alta hospitalar, 2 meses, 6 meses e 1 ano, com sobrevivência, documentando melhores resultados no tratamento endovascular do que clipagem cirúrgica⁴⁸. Mesmo sendo o grau de oclusão incompleta do

aneurisma, com necessidade de retratamentos no método endovascular, isto não afetou o resultado clínico final, durante o período de seguimento. Dados do ISAT 2015⁴⁹, braço do ISAT, no Reino Unido, comparando-se a eficácia do tratamento endovascular com molas versus clipagem neurocirúrgica do aneurisma cerebral roto em 18 anos de seguimento concluem que apesar de as taxas de maior dependência não diferirem entre os grupos, a probabilidade de morte ou dependência foi significativamente maior no grupo neurocirúrgico do que no endovascular. Apesar do risco de ressangramento ter sido maior na embolização endovascular com molas do que na clipagem neurocirúrgica, este risco foi pequeno e a probabilidade de sobrevida sem déficits foi significativamente maior no grupo endovascular do que no grupo neurocirúrgico em 10 anos de seguimento. No estudo BRAT 2018⁵⁰ analisou-se evolução com 6 anos dos aneurismas saculares do estudo BRAT⁵¹ original de 2012 e concluem que não houve diferença significativa no resultado clínico final, avaliado pela mRS, em qualquer período de tempo de seguimento nos tratamentos destes aneurismas por clipagem neurocirúrgica versus embolização endovascular com molas. Nestes 6 anos de seguimento as taxas de retratamento e obliteração completa do aneurisma favoreceram, significativamente, os que foram tratados com clipagem neurocirúrgica comparado aos tratados com molas.

Os aneurismas não rotos assintomáticos descobertos por acaso, e os sintomáticos diagnosticados devido a compressões neurais, ou desprendimento de êmbolos, exigem um entendimento de sua história natural, e da tendência que têm para romper e pesar os riscos e benefícios de se tratar²⁹. Comparando-se os resultados clínicos dos aneurismas não rotos tratados com clipagem cirúrgica e endovascular, a morbidade foi maior no grupo cirúrgico (18,5%) do

que no endovascular (10,6%), com mortalidade de 2,3% e 0,4%, respectivamente, nos cirúrgicos e endovascular⁵². As técnicas de clipagem evoluíram com acessos e dissecação microcirúrgica após introdução do microscópio, angiografia intraoperatória, com fluoresceína, controles eficientes do vasoespasma e cirurgia precoce.

No Brasil, as políticas de valorização do trabalho do neurocirurgião também colaboram na formação dos neurocirurgiões vasculares cujo impacto pode ser visto na melhora dos resultados finais da cirurgia dos AICs. O tratamento ideal destes graves doentes com aneurismas cerebrais seria uma convivência entre equipes neurocirúrgica e endovascular, discutindo academicamente qual o melhor tratamento a ser oferecido.

1.4.2 O tratamento endovascular dos AICs

Em 1990 foi realizada a primeira embolização endovascular de AIC por meio de espirais de platina destacáveis, *guglielmi detachable coils* (GDC), que ocluíam o saco aneurismático. Esta técnica descrita por Guglielmi et al.⁴⁶⁻⁴⁷ revolucionou o tratamento endovascular dos AICs, as espirais podem ser reposicionadas ou mesmo retiradas do aneurisma e são largadas apenas quando bem posicionadas. A Figura 3 ilustra o preenchimento do saco aneurismático com molas, através de um microcateter posicionado no interior do aneurisma.

Validados após a realização de estudos multicêntricos e randomizados²⁹ estes tratamentos são uma tendência global e, em alguns países, como a França, são realizados em mais de 80% dos AICs.

Nos aneurismas com colo largo, existe a possibilidade de as molas não permanecerem dentro do saco, com tendência a saírem para dentro da artéria portadora do aneurisma (APA). Uma técnica, “*Remodelling*”, desenvolvida por Moret⁵³ veio auxiliar neste problema com uso de balão que é inflado na APA, em frente ao colo e um outro cateter entra no aneurisma para deposição das molas; após cada mola depositada, o balão é desinsuflado e o processo se repete. Em se tratando de colo largo, outra técnica utilizada considera estentes que, ao serem posicionados na APA, cobrem todo o colo do aneurisma e agem como um suporte das molas que serão colocadas, impedindo-as de caírem na circulação, ilustrado em Brisman et al.⁴³.

Atualmente diferentes tipos de estentes para uso intracraniano⁵⁴ são descritos na literatura:

(i) estente coronário expandido por balão (1997), foram os primeiros estentes para uso intracraniano nos aneurismas de colo largo para darem sustentação e proteção à herniação das molas para fora do saco aneurismático. Em 1997 Higashida et al.⁵⁵, descreveram pela primeira vez na literatura, o tratamento de um aneurisma fusiforme de colo largo do sistema vertebrobasilar com HSA por duas vezes, utilizando de estente coronário expandido por balão (Palmaz–Schatz PS 1540; Johnson & Johnson Interventional Systems, Warren, NJ).

Em outra experiência, Lylyc et al.⁵⁶ com casuística de 123 aneurismas embolizados de 1996 a 2001 utilizou estentes usados em cardiologia

intervencionista (Angiostent, estente metálico de platina expandido por balão; estente coronário Wallstent). O tratamento a qual os doentes foram submetidos visava a preservação da APA com o estente dando proteção e suporte no colo do aneurisma após embolização com molas. Estes estentes coronários que não foram feitos para navegação intracraniana são de difícil navegação em aneurismas localizados distalmente ao sifão carotídeo, devido sua rigidez.

(ii) estentes coronários múltiplos usados como monoterapia no tratamento dos AICs. Neste caso são utilizados para tratamento os estentes *intrastent*, de maneira telescópica, com finalidade de impedir o fluxo intra-aneurismático.

(iii) estente Neuroform™ (Boston Scientific Neurovascular) 2002, mecanismo auto expansivo sem necessitar uso do balão. São construídos por células abertas de nitinol, liga de titânio e níquel, que favorecem elasticidade sendo de navegação e largagem mais fácil. Tais estentes permitem a passagem de microcateter através de suas células abertas e colocação de molas no aneurisma. Estes dispositivos não conseguem evitar por completo a herniação das molas de dentro do saco aneurismático devido às suas células abertas.

(iv) estente Enterprise™ (Cordis) 2007, são construídos por células fechadas de nitinol e possuem maior força radial resultando em maior sustentação do colo do aneurisma, fato que leva a minimização da herniação das molas. Após utilização, pode ser recapturado em até 70% das vezes em que foi aplicado.

(v) estente Leo™ (Balt), são construídos por células fechadas de nitinol com função autoexpansiva; este dispositivo não necessita de balão para ser aplicado e pode ser recapturado em até 90% das vezes após aplicação.

(vi) estente divisor de fluxo (SDF) Silk™ (Balt) 2007, são constituídos de células fechadas nitinol e microfilamentos de platina. Estes dispositivos possuem baixa força radial e podem ser recapturados em até 90% das vezes que é aplicado. Como resultado da baixa porosidade o SDF induz estase do sangue na cúpula do aneurisma favorecendo a sua trombose. O dispositivo também estimula o crescimento neointimal arterial no colo do aneurisma e favorece a reconstrução da parede arterial e correção no distúrbio hemodinâmico.

(vii) estente divisor de fluxo Pipeline™ (ev3), foi aprovado pelo FDA em 2011 e é construído com liga de cobalto e platina. Estes dispositivos são de difícil navegação devido sua rigidez, além de apresentar força radial maior do que o Silk; podem ser recapturados em 100% das vezes após aplicação.

Contraindicações do tratamento endovascular dos AICs, como coagulopatias de difícil controle, reação ao uso de heparina, problemas renais graves, são raras. A tortuosidade excessiva dos vasos é obstáculo cada vez menos importante devido à evolução dos cateteres, microcateteres, microguias, qualidade das imagens com navegação precisa por meio de “fluoroscopia com *road map* 3D”, angio TC e angiografia digital com reconstrução 3D. Muitos procedimentos são realizados com anestesia geral, o que proporciona maior conforto ao doente. Contudo, estes procedimentos podem ser realizados com sedação e anestesia local. Existem protocolos de tratamento endovascular que podem ser diferentes entre os serviços. Caso o aneurisma seja roto ou não roto, os protocolos também são diferentes, nos rotos, a heparinização costuma ser postergada até a cateterização do saco aneurismático e largagem da primeira mola. Já nos AICs não rotos, a heparinização plena é feita logo de início, após a punção femoral de acesso.

Uma possível intercorrência no procedimento endovascular é a formação de trombos durante a navegação dos cateteres. Nos aneurismas não rotos, tratados eletivamente, usam-se antiagregantes plaquetários, aspirina 100mg/dia 3 semanas antes do procedimento. Anticoagulação plena, após a punção de acesso na artéria femoral, é realizada com bolus de 5.000 UI heparina seguido por infusão contínua de 2500-3000 UI/hora, mantendo-se o tempo de ativação do coágulo três vezes superior ao normal (100 segundos), durante todo o procedimento e na embolização. Caso haja sangramento, a heparina é suspensa imediatamente e revertida com protamina. As complicações na colocação dos estentes intracranianos vão desde dissecação da parede arterial, estenose do estente por proliferação neointimal, hemorragias, trombose a distância causando isquemia cerebral, migração do estente.

É fundamental que o médico neurointervencionista esteja preparado para resolver estas complicações, contando com arsenal de materiais para tal eventualidade, por exemplo, caso ocorra trombose, contar com antiagregantes plaquetários potentes de uso endovenoso ou intra-arterial para dissolver o coágulo⁵⁷. Em situações com molas depositadas no aneurisma e que não permanecem, as quais caem dentro da APA, existem cateteres tipo laço (*Snares*TM) para retirada da mola. Em casos de perfuração do aneurisma pelo microcateter, tentar não retirar o cateter do aneurisma e sim colocar molas para oclusão do orifício. Em casos de não sucesso com esta manobra, tentar subir com outro microcateter e injetar colas “HystoacrilTM”⁵⁸ ou “GlubranTM” Deve-se sempre ter uma equipe de neurocirurgia preparada caso necessitar algum procedimento, drenagem ventricular externa ou craniotomia para drenar o hematoma.

Em casos em que o endotélio da artéria por onde está ocorrendo a navegação seja lesado, causando uma dissecação, medidas têm que ser tomadas, como antiagregação plaquetária intra-arterial, uso de estente sobrepondo à lesão e impedindo, com isto, a oclusão da artéria pela dissecação.

Em situações nas quais o estente não expandiu adequadamente, utilizou-se balões intra-estente. As complicações geralmente podem ocorrer subitamente, como costuma acontecer nos procedimentos cirúrgicos, às vezes, em momentos de stress em casos de difícil manipulação, e tendem a se somar uma após outra. A experiência, criatividade, bom senso, habilidade técnica, disponibilidade de materiais e calma nestes momentos são uma garantia de que o problema tenha chances de ser resolvido. Infelizmente, em certas ocasiões, o desfecho é dramático, ocasionando graves danos, sequelas e mesmo a morte do doente.

No passado, devido a limitações de ordens diversas como pouca clareza nas imagens radiológicas e cateteres que dificultavam a navegação, as complicações do tratamento intervencionista eram mais frequentes. Mesmo assim, pioneiros como Fedor A. Serbinenko⁵⁹ e Juan Taveras⁶⁰⁻⁶¹ foram persistentes e fundaram as bases para o surgimento da neurorradiologia terapêutica. Nesse sentido a escola francesa de neurorradiologia intervencionista também foi importante na formação de grande número de médicos⁶².

1.4.3 Tratamento dos ACGs

O tratamento cirúrgico dos ACGs com clipagem pode ser muito difícil devido à necessidade de manipulação da cúpula do aneurisma para exposição adequada do colo, que, muitas vezes, não são claramente visíveis e podem estar em contato com tecido cerebral. Em outras situações, existem calcificações na parede que impedem colocação de clip.

A oclusão cirúrgica do vaso parental, em doentes com boa circulação colateral, ou, então, a realização cirúrgica de uma anastomose extraintracraniana ou anastomose têmporo-silviana, previamente à oclusão do vaso parental portador do aneurisma, são usadas naqueles doentes sem circulação colateral adequada.

No caso dos ACGs, os tratamentos endovasculares podem ser vários, incluindo a oclusão do aneurisma com molas, oclusão do vaso portador após teste de oclusão negativo para déficits ou após anastomose têmporo-silviana nos casos com teste de oclusão positivo para déficits e SDF com preservação do vaso portador do aneurisma. SDF cuja finalidade será a trombose do saco aneurismático com preservação do vaso parental portador do aneurisma. Alguns autores advogam além dos SDFs, também, a oclusão do saco aneurismático com molas, usadas em aneurismas com trombos para se prevenir reação inflamatória no pós-operatório imediato, que causam edema e aumento do aneurisma, podendo ser causa de compressão importante do parênquima. O racional para esta técnica de SDF com molas é diminuir o espaço para formação de trombos dentro do aneurisma⁶³.

Aneurismas gigantes e/ou complexos podem ter colo largo acrescentando dificuldades na embolização com molas e necessitando de técnicas com balão protetor ou estentes para impedir a saída das molas dentro do aneurisma. Outras características incluem artérias saindo do saco aneurismático e artéria portadora do aneurisma fazendo parte do aneurisma. Podem ser aneurismas com alterações na parede que se apresenta dissecada ou *blister-like* e, nestes casos, serão difíceis de tratamento tanto no método cirúrgico clássico com clipagem como também no endovascular. Calcificação da parede do aneurisma torna a clipagem muito perigosa. Trombo intraluminal fazendo com que, na embolização com molas, haja uma recanalização do aneurisma, com as molas sendo compactadas no fundo de saco. O trombo intra-aneurisma também pode causar aumento do aneurisma embolizado por efeito de reação inflamatória da parede arterial e edema⁶³. Ausência de circulação colateral, que pode impedir tratamentos mais simples como OVPA^{60,64-65} e necessitar anastomoses extracraniana – intracraniana para se criar um fluxo retrógrado de distal para proximal da artéria que será ocluída⁶⁶.

Diferentemente dos aneurismas menores, os gigantes e/ou complexos, são doenças que necessitam ser tratadas por estar relacionado a história natural muito ruim. Exigem, por parte do médico neurorradiologista intervencionista, um conhecimento aprofundado em neuroanatomia vascular, entendimento de como o fluxo sanguíneo cerebral se comporta, existência de circulação colateral suprimindo áreas oclusas durante o tratamento, a indicação e a interpretação dos testes intraoperatórios como teste de oclusão (TO), propor técnicas, às vezes radicais, como a oclusão da artéria basilar⁶⁰ para se criar uma inversão de fluxo e, com isto, mudar a direção do vértice de pressão que entra no aneurisma

causando sua trombose e exclusão da circulação. Este evento pode ser explicado pela “teoria do fluxo aspirativo” em que a revascularização de uma artéria ocluída pode ser feita de maneira retrograda auxiliada por aspiração naturalmente criada (um exemplo seria na oclusão das artérias vertebrais proximal e distal às PICAs e com existência da artéria comunicante posterior prévia haja uma inversão da direção do fluxo de distal para proximal na artéria basilar e este fluxo seria potencializado pelo gradiente aspirativo das artérias PICAs). Tecnicamente, este procedimento endovascular pode ser extremamente simples e durar menos de uma hora. Para a realização destes tratamentos, são utilizadas as bases tecnológicas na sua totalidade de armamentário, um resumo do conhecimento que seja esta especialidade médica.

O estudo ISUIA II mostrou que o tamanho do aneurisma e sua localização tem importante impacto na taxa de futuros rompimentos. O risco anual de rotura dos ACG reportado pelo referido estudo foi de 8% quando localizados na circulação anterior e 10% na circulação posterior, com risco acumulado em 5 anos de 40% e 50%, respectivamente²⁹. As taxas de complicação para o tratamento ACG é muito maior que para aneurismas menores. Estudos de metanálise de clipagem dos aneurismas não rotos entre 1966 e 1996⁶⁷ mostram mortalidade e morbidade de 0,8% e 1,9%, respectivamente. Ao contrário, nos ACGs da circulação anterior, as taxas de mortalidade e morbidade foram de 7,4% e 26,9%, respectivamente, e, para ACG da circulação posterior, de 9,6% e 37,9%, respectivamente.

As taxas de mortalidade nos doentes com ACG não tratados variam de 65% a 100% após 2 anos de seguimento^{11,68}. Drake, em um estudo prospectivo, reportou mortalidade e/ou morbidade importante de 15 entre 18 doentes não

tratados, relacionados às complicações causadas pelo aneurisma²⁴. ACGs não rotos rompem em mais de 50% dos casos com mortalidade superior a 60% em 2 anos²⁹.

No tratamento endovascular dos ACGs e dos aneurismas complexos, muitas técnicas foram descritas e, mesmo as mais antigas como a oclusão do vaso portador do aneurisma ainda permanecem válidas^{24,64,69-70}. Outras técnicas de tratamento como preenchimento do saco aneurismático com molas, mostram que pode haver recanalização do aneurisma ou, então, um efeito de aumento do aneurisma por fenômeno inflamatório pós-trombose do saco aneurismático^{63,71}. Existem técnicas com tentativas de exclusão do saco aneurismático, com *Onyx*TM (ev3, Irvine, Calif), técnicas híbridas com anastomose têmporo-silviana e oclusão do vaso portador do ACG, técnicas com inversão do fluxo causando a trombose do saco aneurismático e mesmo a conduta expectante.

A falta de consenso sobre o melhor tratamento endovascular dos ACGs e dos aneurismas complexos abre espaço para estudos que considerem avaliar efetividade das diferentes técnicas. Destarte, o tratamento dos ACG continua sendo um grande desafio^{25,72}. A oclusão do vaso portador do aneurisma cerebral era usada inicialmente para o tratamento dos aneurismas intracranianos. John Hunter (1728-1793), um cirurgião e cientista escocês foi o primeiro a descrever esta técnica em 1748³⁹, quando conseguiu induzir trombose dentro do aneurisma de artéria periférica. Em 1805, Astley Paston Cooper, conseguiu tratar um aneurisma cervical por esta técnica e depois um tumor pulsátil do ângulo da mandíbula³⁹. Em 1885 Victor Horsley³⁹ descreveu um aneurisma gigante da artéria carótida interna tratado com ligadura cervical bilateral das artérias carótidas. Mais recentemente pesquisadores como Juan Taveras⁶¹,

preocupados com a segurança dos doentes no pós-operatório, se empenharam em estudar os detalhes da circulação colateral cerebral antes de se efetuar a oclusão do vaso portador do aneurisma. Apesar das dúvidas de muitos cirurgiões, tais tratamentos foram a forma inicial de se lidar com esta grave doença.

Este estudo pretende comparar duas técnicas de tratamento endovascular dos ACCs/ACG: (a) a técnica desconstrutiva por oclusão do vaso portador do aneurisma (OVPA) por meio de espirais GDC ou balões e (b) a de preservação da artéria portadora do aneurisma (APA) com estentes diversores de fluxo (SDF). Importante, esta comparação se faz necessária em vários aspectos. A OVPA é muito simples tecnicamente, com gastos de materiais muito inferiores, enquanto a técnica com SDF, embora mais difícil, preserva a APA⁷³⁻⁷⁶.

Quando se usa a técnica com o SDF é necessário tratamento secundário com antiagregantes plaquetários para evitar a trombose do estente. Também é conhecida a ocorrência de hemorragias intracranianas por ruptura tardia do aneurisma após uso dos SDF. A navegação intravascular para se depositar o estente exige uma técnica aprimorada com habilidade do neurorradiologista terapêutico. No tratamento dos ACGs é necessário que se ultrapasse o aneurisma e insira-se fios guia distalmente em ramos da artéria cerebral média, para dar suporte ao SDF. Estes “micro guias” podem perfurar as artérias ou ocasionar formação de trombos, importante evento adverso para os doentes. Outras vezes o colo do aneurisma é tão grande que o SDF cai dentro do aneurisma. Nos Estados Unidos da América, o FDA análogo à ANVISA, órgão

que regulamenta procedimentos de saúde, libera os SDF apenas para aneurismas não rotos de colo largo e da circulação anterior.

Ao contrário, a técnica com OVPA fica proximal ao colo do aneurisma não havendo necessidade de ultrapassá-lo, tornando o procedimento muito simples, além de mais acessível economicamente.

2.1 Objetivo geral

Investigar e comparar o tratamento endovascular de doentes com ACCs/ACG, com duas técnicas: a) oclusão do vaso portador do aneurisma intracraniano complexo/gigante *versus* b) tratamento com SDF, e avaliar qual técnica oferece melhor resultado clínico (mRS) e exclusão radiológica do aneurisma.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar complicações, roturas aneurisma, eventos tromboembólicos, AVCs entre as duas modalidades de tratamento.

3.1 Tipo de estudo, número de indivíduos e aspectos éticos

Tratou-se de um estudo transversal comparativo com dados de prontuários e de arquivos de imagens selecionados por busca ativa com as palavras-chave “aneurismas gigantes e aneurismas complexos”. Dados de doentes tratados entre 29/12/1992 e 01/12/2015, nos arquivos dos *Hospitals Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild* e *Hôpital Beaujon*, ambos em Paris, França, em serviço de neurorradiologia terapêutica sob chefia do professor Jacques Moret foram recuperados e registrados em planilha. Considerou-se, para efeito de registro, as informações demográficas, morfológicas, clínicas, radiológicas e terapêuticas.

Dados de prontuário médico de um total de 155 indivíduos portadores de 161 ACGs e ACCs que foram submetidos a tratamento endovascular, no período entre 29/12/1992 e 01/12/2015 foram recuperadas. Após aplicação dos critérios de exclusão, 101 doentes equivalentes a 65,2% do total de doentes foram considerados para estudo.

O presente estudo contou com a autorização do professor Jacques Moret para acesso aos prontuários médico hospitalares dos doentes (Anexo A e B) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - Nº CAPPESQ 273/14 (Anexo C).

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

ACGs e complexos, com e sem história de sangramento (rotos e não rotos) de doentes de ambos sexos com idade variando entre 12 e 80 anos foram

considerados. Os doentes foram referenciados da região metropolitana de Paris e de outras cidades da França, em caráter de urgência ou eletiva ambulatorial, e também de serviços especializados de outros países. Estes indivíduos foram internados nas enfermarias de neurologia, neurocirurgia, unidade de terapia intensiva dos hospitais supracitados, onde foram realizados anamnese clínica de entrada, exame físico, resultado de exames radiológicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética, laboratoriais, constantes nos arquivos médicos de cada doente, e anotados por médicos do corpo clínico destes hospitais. Foram excluídos doentes tratados por craniotomia com clipagem do aneurisma.

3.3 Conjunto de dados

Para realização deste estudo foram utilizados dados de apresentação clínica, morbididades associadas, ruptura do aneurisma (sim/não), sintomas e sinais (cefaleia, casos com sinais neurológicos localizatórios, AVCI, AVCH, acometimento de nervos cranianos, hemiparesias, ataxias, síndromes de hipertensão intracraniana por lesões com efeito de massa, diminuição do nível de consciência, convulsões), mRS⁷⁷ na admissão e alta, escala de Hunt & Hess⁷⁸, procedimentos múltiplos envolvendo mais de um tratamento. O Anexo D descreve com detalhamento todas as variáveis contidas neste banco de dados.

Foram classificados como aneurismas de descoberta fortuita os ACGs/ACCs não rotos, com ou sem sinais localizatórios. O tamanho do

aneurisma foi medido em milímetros através de imagens 3D de alta resolução obtidas da angiografia digital, na melhor posição de trabalho. Foram medidos a área circulante do aneurisma calculada pelo maior diâmetro do saco aneurismático. A existência de trombos intrasaculares reduz a área circulante medida na angiografia. Para o cálculo exato do tamanho destes aneurismas trombosados foram necessárias imagens de RM, onde aparece tanto em imagens da área circulante com “*flow void*” em aquisições T1 como imagens do trombo em T2, GWI³⁶.

3.3.1 Classificação

Os aneurismas foram classificados ainda em saculares, fusiformes, dissecantes, serpentiformes e infecciosos. Podendo situar-se na circulação anterior ou posterior do círculo de Willis, nos sistemas carotídeos, extra ou intradurais, seio cavernoso e vertebrobasilar. Exames de angiografia cerebral digital foram realizados em equipamentos Philips Allura bi-plan FD 10/20 (Hôpital Beaujon) e Integris 3D-RA Workstation; Philips, Best, Netherlands (Fondation Rothschild).

3.3.2 Opção de tratamento

Descrições com detalhamento dos procedimentos de embolização realizados, na grande maioria dos casos, pelo professor Jacques Moret, onde

constavam um resumo da história clínica do doente com datas dos eventos clínicos, achados de exames e a estratégia de tratamento antes do procedimento foram avaliadas. A opção terapêutica escolhida em reunião conjunta da equipe médica do departamento poderia mudar de acordo com as dificuldades encontradas durante o processo: como, por exemplo, dificuldades técnicas de navegação, tortuosidades excessivas dos vasos intracranianos, ocorrência de novos eventos durante o tratamento, trombozes, dissecções, vasoespasma ou hemorragias. Considerou-se também que os doentes mais jovens tinham prioridade no tratamento com preservação da artéria portadora. Em alguns casos a morfologia do ACG/ACC era complexa e de difícil navegação para aplicação do SDF, optou-se então pelo método de OVPA onde a oclusão do vaso portador do aneurisma era realizada em posição mais proximal.

Deve-se ressaltar que este estudo inclui doentes tratados no início da década de 1990, época em que não se dispunha de muitas opções de tratamento, e que envolveu a grande maioria dos casos aqui apresentados, a técnica por OVPA era praticamente a única. Somente a partir de 2007 com o surgimento dos SDF houve então a opção de escolha e indicação de uma ou outra técnica terapêutica.

Os doentes foram selecionados para os 2 tipos de tratamento (OVPA com técnica destrutiva ou SDF, preservando artéria portadora do aneurisma). Neste estudo, os doentes que foram tratados com a técnica SDF receberam, no total, 50 estentes, sendo 34 Silk™, 12 Pipeline™, 3 Fred™ e 1 Surpass™. Nesta série, em 4 (5,8%) casos utilizando a OVPA foram usados algum tipo de estente diferente dos SDFs, com a finalidade de suporte às molas colocadas dentro do saco aneurismático. Quando estes 4 estentes tiveram complicações de trombose

ou outras, em geral, optou-se pela OVPA. Em 6 (16,6%) casos de tratamento com SDF houve a necessidade de complementar com OVPA devido complicação por queda ou trombose SDF.

Dados sobre outros tratamentos como OVPA com inversão de fluxo segundo técnica da “teoria do fluxo aspirativo”, técnicas híbridas com cirurgia de anastomose arterial extra/intracraniana, ausência de tratamento também foram relacionados. As complicações como trombose, isquemia, ruptura, intra/extracraniano, assim como mRS foram avaliadas no pré tratamento, durante e pós tratamento.

3.3.3 Sinais e sintomas

Foram estudados também os sinais e sintomas que levaram ao diagnóstico de aneurisma. A manifestação hemorrágica foi definida como um evento diagnóstico de rotura do aneurisma. A apresentação não hemorrágica incluiu eventos com sinais e sintomas neurológicos sem evidência de sangramento. Nesse sentido foram observados eventos de: convulsões, cefaleia, cefaleia súbita, distúrbios visuais, paralisia facial, déficit neurológico focal, síndromes do seio cavernoso, escala de Hunt e Hess, escala de Fischer ou, ainda, apresentação assintomática. Todos estes dados foram analisados e tabulados.

3.3.4 Localização

Com relação à localização dos ACGs/ACCs situados na circulação anterior carotídea, foram utilizadas as classificações dos segmentos carotídeos de Fischer e, em alguns casos, a de Bouthillier⁷⁹ para análise. A Figura 2 apresenta as diferentes classificações, sendo que a de Fischer (A) numera os segmentos carotídeos de distal para proximal, contra o fluxo arterial e as de Gibo (B), e a de Bouthillier (C) numeram os segmentos carotídeos de proximal para distal, seguindo a direção do fluxo sanguíneo.

FONTE: Bouthillier et al., 1996⁷⁹, com modificações

Figura 2 - Representação das classificações dos segmentos da ACI

NOTA: A, classificação segundo Fischer (1938); B, classificação de Gibo (1981); C, uma nova classificação segundo Bouthillier, 1996.

No estudo radiológico intracraniano, foram analisadas imagens de Tomografia computadorizada (TC) e angio TC computadorizada, ressonância magnética e angio RM, angiografia cerebral digital mostrando lesões expansivas com trombos, edema cerebral, sinais de hemorragia, presença e tipo do aneurisma, tamanho do saco aneurismático com fluxo, tamanho do aneurisma total com trombos e fluxo, tamanho do colo do aneurisma, localização do vaso portador, presença ou não das artérias comunicantes anterior e posterior em teste de oclusão.

3.4 Tratamento endovascular

Os doentes com ACGs foram tratados, nos dois grupos sob anestesia geral. Geralmente 2 médicos da equipe, sendo um mais graduado, iniciavam o tratamento com preparação, punção das artérias de acesso, posicionando os cateteres de acesso. Após entubação orotraqueal, os doentes eram posicionados na mesa de procedimento da hemodinâmica e a via de acesso na virilha era preparada com tricotomia e antisepsia com soluções de degermante e a base de álcool. Os campos cirúrgicos estéreis eram colocados sobre o doente, deixando apenas a cabeça descoberta.

Mesa de material estéril foi montada com os kits básicos, para soro fisiológico, contrastes iodados, seringas. Bombas de infusão foram usadas para injeção de contraste durante o procedimento. Após a punção da artéria femoral comum direita e colocação de introdutor, o anestesista injetava 5.000 UI de heparina em bolus, seguido por infusão venosa contínua de 2500-3000 UI por

hora, mantendo o tempo de coagulação ativado entre 200 e 300 segundos. Seguindo o protocolo de anticoagulação era injetado 250 mg de aspirina em bolus EV.

Estudo completo de angiografia digital, que incluía as bifurcações carotídeas, artérias carótidas internas, sistema vértebrobasilar foram realizados, segundo protocolo do serviço de hemodinâmica. Imagens rotacionais em 3D eram realizadas para se visualizar anatomia em detalhes e escolher a melhor posição de trabalho durante o procedimento.

3.5 Teste de oclusão (TO)

O teste de oclusão para as artérias carótidas internas (ACI) deve ser realizado com intenção de identificar doentes sob risco para isquemia e acidente vascular encefálico (AVE) após oclusão definitiva da ACI⁸⁰. O TO foi feito de maneira rotineira em todos os doentes desta casuística, sendo que em alguns foi através de compressão carotídea no pescoço, em três (4,4%) doentes no OVPA e em 14 indivíduos (39%) no SDF. A grande maioria dos TOs no método de OVPA, ou seja, em 66 doentes (95,6%) foi feita com oclusão temporária da artéria com balão e em 22 doentes (61%) tratados com SDF.⁸¹; em alguns doentes onde se pretendia uma oclusão do sistema vertebrobasilar o TO com balão era mandatório com presença das artérias comunicantes posterior patentes.

O TO pode ser realizado com o doente acordado, com neuroléptico e anestesia local após estudo inicial para verificar a patência das artérias

comunicantes. Em seguida, o balão é insuflado na ACI, por um período de trinta minutos, fazendo-se a monitorização neurológica do doente com vistas para o aparecimento de algum déficit neurológico que pode ser hemiparesia, disartria, sonolência. Passados os trinta minutos e não se observando alterações, o balão pode ser posicionado no local desejado da ACI, causando a oclusão.

Recentemente, após 2005, o TO é realizado com doente sob anestesia geral em que se seguindo o mesmo método anterior, porém usando-se agora o parâmetro de simetria do enchimento venoso do lado que se faz a injeção de contraste iodado, com o lado da ACI ocluída por balão. Foi usado um programa com obtenção de uma imagem por segundo para medir com acurácia a simetria da fase venosa dos territórios injetados e ocluído. Ficou estabelecido que menos que 2 segundos de retardo no aparecimento das veias corticais no território cerebral ocluído, significava que TO era negativo para sinais e sintomas. Um retardo entre 2 e 4 segundos a oclusão permanente apenas em casos selecionados. Acima de 4 segundos de retardo no aparecimento das veias no território com balão insuflado contraindica a oclusão definitiva com o TO sendo considerado positivo para sinais e sintomas. O teste pode ser negativo para o desenvolvimento de déficit neurológico ou positivo para o desenvolvimento de déficit neurológico. TO negativo para sinais e sintomas significou que o doente suporta a oclusão da ACI. TO positivo para sinais e sintomas significou que o doente não suportou a oclusão da ACI e poderia desenvolver déficits⁸².

FONTE: Abud et al., 2005⁸⁰, com modificações

Figura 3 - Angiografia cerebral ACI AP em TO

NOTA: ACI direita ocluída por balão, injetando pela ACI esquerda. A e B fases arteriais, C fase venosa precoce, D fase venosa tardia. Existe ACoA patente com simetria do enchimento venoso nos dois hemisférios cerebral, TO negativo.

A vantagem deste TO é a de que não necessita longo tempo de oclusão da ACI, por trinta minutos que pode aumentar os riscos de complicações de trombose, dissecação endotélio arterial, como no método tradicional com o doente acordado.

Na Figura 3 A e B pode-se verificar a fase arteriolar da angiografia, C fase venosa precoce e D fase venosa tardia, durante a oclusão da artéria carótida interna direita com balão e injetando-se pela artéria carótida interna esquerda. Existe patência da artéria comunicante anterior que enche os dois hemisférios cerebrais com aparecimento venoso também de maneira simétrica.

Nos casos deste estudo, um grande número de doentes foi avaliado com TO por este método. Porém, em alguns casos, o TO foi feito manualmente e de maneira mais simplificada, comprimindo-se ACI no pescoço e injetando ACI contralateral. Com isto, pode-se ter uma ideia da patência ou não das ACoA e ACoP⁸¹.

Foram realizados também TO em artérias distais ao polígono de Willis como em ramos M2 da artéria cerebral média⁸³ combinados, às vezes, com anastomoses extraintracraniana ou anastomoses de ramos da artéria temporal e ramos distais da artéria cerebral média na fissura silviana. Em outras vezes, existe uma compensação por meio do sistema pial indo distal da artéria cerebral anterior e voltando proximal por ramos piaais da artéria cerebral média distal. Um TO positivo para sinais e sintomas não contraindica a oclusão do vaso, pois existe a possibilidade de realizar nestes doentes, em pré oclusão, uma cirurgia de revascularização entre artérias carótida externa e interna. Geralmente após esta revascularização, a oclusão definitiva da artéria é feita dois dias após.

3.6 Análise estatística

O processo de análise de dados da presente pesquisa iniciou-se com uma exploração descritiva resultando em tabelas de frequência para variáveis qualitativas que contaram ainda com a inclusão do intervalo de confiança para a proporção (IC95%). Estatísticas descritivas incluindo média, desvio padrão, mediana, mínimos e máximos foram calculadas para resumir as variáveis quantitativas contínuas e discretas. O teste Kolmogorov–Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição de probabilidade dos atributos quantitativos. Quando necessárias as variáveis quantitativas foram categorizadas para ampliação das possibilidades analíticas.

Para estudar a distribuição das variáveis qualitativas de acordo com o grupo foi empregado o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fischer quando necessário. O teste de Mann-Whitney (MW) foi usado para a comparação de dois grupos independentes no caso de variáveis quantitativas. O único pressuposto exigido para a aplicação do teste Mann-Whitney é que as duas amostras sejam independentes e aleatórias, e que as variáveis em análise sejam numéricas ou ordinais.

Para testar a hipótese de não modificação do mRS entre as diferentes intervenções no tempo, um modelo de ANOVA de medidas repetidas não paramétrica foi utilizado⁸⁴⁻⁸⁵. Alternativamente um modelo de GEE (*Generalized Estimating Equations*)⁸⁶ foi proposto com o mesmo objetivo, contudo considerando mRS como variável qualitativa com duas categorias. Uma regressão logística binária foi utilizada para avaliar o efeito dos dois tratamentos

na oclusão total dos aneurismas considerando sexo, idade e condições clínicas prévias ao tratamento como fatores de ajuste para esta análise multivariável.

Todos os testes levarão em consideração um α bidirecional de 0.05 e um intervalo de confiança (IC) de 95% e foram realizados com apoio computacional dos softwares R (<https://www.r-project.org/>) pacote nparLD, IBM SPSS 25 (*Statistical Package for the Social Sciences*) e Excel 2016 ® (Microsoft Office).

4.1 Casuística e seguimento

Os doentes eram portadores de 105 ACGs/ACCs, tratados por via endovascular e comparados em duas formas de tratamento, OVPA (oclusão do vaso portador do aneurisma) e SDF (estente diversor de fluxo), sendo que no grupo OVPA foram classificados 69 aneurismas (65,7%) e, no SDF 36 aneurismas (34,3%). A Figura 6 apresenta informações da amostra recuperada, da amostra de estudo e um resumo dos principais desfechos.

Figura 4 - Fluxograma do estudo
NOTA: *mRS1(inicial); mRS2(final)

O tempo de seguimento dos doentes variou de 3 semanas a 15 anos, sendo que em 39,1% (IC95%27,5%-50,4%) dos indivíduos de OVPA e 27,7%

(IC95%15,2%-43,6%) dos de SDF não foi possível localizar as informações de seguimento ($p=0,347$).

Figura 5 - Distribuição dos gêneros de acordo com o tipo de intervenção realizada (OVPA versus SDF)

NOTA: *Valor de p baseado no teste de qui-quadrado: 0.283

Figura 6 - Distribuição etária de acordo com o tipo de intervenção realizada (OVPA versus SDF)

NOTA: *Valor de p baseado Teste de Mann-Whitney: 0.231

No grupo OVPA 3 doentes tinham 2 ACGs/ACCs cada 1 e, no grupo SDF apenas 1 caso se tratou de doente com 2 aneurismas. As estatísticas que seguem são orientadas de acordo com o número de ACGs/ACCs.

A distribuição de acordo com o gênero foi homogênea, sendo que 69,9% dos indivíduos do grupo OVPA eram do sexo feminino e, no caso do grupo SDF esse percentual foi de 58,3%. A idade variou de 12 a 80 anos, com média de 47 anos (± 17 anos) e mediana de 50 anos, com intervalo interquartil entre 33 e 60 anos. A média de idade também se mostrou parecida, sendo que no caso do OVPA os indivíduos apresentavam idade de 46 anos (± 19 anos) e para o SDF 50 anos (± 15 anos). Não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os grupos OVPA e SDF para idade e sexo. As estatísticas apresentadas nas Figuras 7 e 8 ajudam a caracterizar o perfil dos investigados.

4.2 Quadro clínico

Na Tabela 1 são apresentadas as estatísticas descritivas das condições clínicas prévias ao tratamento de acordo com o tipo de intervenção realizada (OVPA *versus* SDF). Chama atenção nesse sentido o sintoma de cefaleia mais presente no grupo SDF 52,8% (IC95%36,8%-68,3%) *versus* 26,1% (IC95%16,9-37,3) no OVPA, $p=0,010$ e HSA também mais frequente no grupo SDF 22,2% (IC95%11,1-37,6) *versus* 5,8% (IC95%2,0-13,2), $p=0,031$. As condições mais comuns nesses doentes foram o efeito de massa do aneurisma que ocorreu em 59,4% (IC95%47,6-70,4) dos doentes do grupo OVPA e 50,0% (IC95%34,2-65,8) no SDF, $p=0,410$ e a oftalmoparesia III, IV, VI que ocorreu em 37,7%

(IC95%26,9-49,4) dos doentes OVPA e 27,8% (IC95%15,3-43,7) no SDF, $p=0,388$. Outros achados também não ocorreram diferentemente entre os grupos estudados.

Tabela 1 - Condições clínicas prévias ao tratamento de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

	OVPA=69		SDF=36		p valor*
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	
Cefaleia	18	26,1(16,9-37,3)	19	52,8(36,8-68,3)	0,010
Hemicrania	9	13,0(6,7-22,5)	5	13,9(5,5-27,8)	1,000
Cervicalgia	1	1,4(0,2-6,6)	1	2,8(0,3-12,3)	1,000
Fistula Carótida-Cavernosa	1	1,4(0,2-6,6)	2	5,6(1,2-16,6)	0,270
Congestão Orbitaria	1	1,4(0,2-6,6)	1	2,8(0,3-12,3)	1,000
Déficit Cognitivo	6	8,7(3,7-17)	0	0,0(0,0-0,0)	0,092
Vertigem	3	4,3(1,2-11,1)	1	2,8(0,3-12,3)	1,000
Vômitos	5	7,2(2,8-15,2)	1	2,8(0,3-12,3)	0,662
Sonolência	2	2,9(0,6-9,0)	0	0,0(0,0-0,0)	0,545
HSA**	4	5,8(2,0-13,2)	8	22,2(11,1-37,6)	0,031
Hematoma	1	1,4(0,2-6,6)	0	0,0(0,0-0,0)	1,000
Efeito de massa aneurisma	41	59,4(47,6-70,4)	18	50(34,2-65,8)	0,410
AVCI	5	7,2(2,8-15,2)	5	13,9(5,5-27,8)	0,306
Coma	1	1,4(0,2-6,6)	0	0,0(0,0-0,0)	1,000
Oftalmoparesia III,IV,VI	26	37,7(26,9-49,4)	10	27,8(15,3-43,7)	0,388
Déficit Visão II	9	13,0(6,7-22,5)	2	5,6(1,2-16,6)	0,324
Hemianopsia	2	2,9(0,6-9,0)	5	13,9(5,5-27,8)	0,045
Dor Retro Ocular	2	2,9(0,6-9,0)	2	5,6(1,2-16,6)	0,605
Paralisia Facial VII	0	0,0(0,0-0,0)	1	2,8(0,3-12,3)	0,343
Trigeminalgia V	5	7,2(2,8-15,2)	3	8,3(2,4-20,6)	1,000
Hemiparesia	8	11,6(5,6-20,7)	5	13,9(5,5-27,8)	0,761
Hemidisestesia	2	2,9(0,6-9,1)	1	2,8(0,3-12,3)	1,000
Monoparesia	2	2,9(0,6-9,0)	0	0,0(0,0-0,0)	0,545
Epilepsia	7	10,1(4,7-18,9)	1	2,8(0,3-12,3)	0,259
Afasia	4	5,8(2,0-13,2)	0	0,0(0,0-0,0)	0,296
Disfagia	1	1,4(0,2-6,6)	0	0,0(0,0-0,0)	1,000
Disfonia	1	1,4(0,2-6,6)	0	0,0(0,0-0,0)	1,000
Ataxia	3	4,3(1,2-11,1)	1	2,8(0,3-12,3)	1,000
Alterações hormonais	1	1,4(0,2-6,6)	0	0,0(0,0-0,0)	1,000

NOTA: *Valor de p baseado no teste de Fisher.

**Hemorragia sub aracnoidea; II, III, IV, V, VI, VII pares de nervos cranianos

4.3 Características e tamanho dos aneurismas

Na Tabela 2 é possível verificar as características dos aneurismas de acordo com o tipo de intervenção realizada (OVPA *versus* SDF). Nota-se a distribuição homogênea nos 2 grupos, predominante no sistema carotídeo 83% com aproximadamente 17% localizados no sistema vertebrobasilar. O único fator de heterogeneidade observado foi para os casos de ruptura, sendo que no grupo OVPA o fenômeno ocorreu em 10,1% (IC95% 4,7%-18,9%) dos doentes e no SDF 25% (IC95% 13,2%-40,7%), $p=0,045$. Os demais fatores avaliados foram todos homogêneos.

Tabela 2 - Características e apresentação clínica pré tratamento dos aneurismas de acordo com o tipo de intervenção (OVPA *versus* SDF)

	OVPA=69		SDF=36		p valor*
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	
Roto	7	10,1(4,7-18,9)	9	25,0(13,2-40,7)	0,045
Descoberta incidental	62	89,8(80,6-95,9)	27	75,0(59,3-86,8)	0,089
Intracavernoso	29	42,0(30,9-53,8)	12	33,3(19,7-49,5)	0,409
Segmentos carotídeos C1a C5 Fischer	44	63,8(52,0-74,4)	24	66,7(50,5-80,3)	0,832
Sistema vertebrobasilar	12	17,4(9,9-27,6)	6	16,7(7,3-31,2)	1,000
Bifurcação carotídea	3	4,3(1,2-11,1)	1	2,8(0,3-12,3)	1,000
Artéria cerebral media	8	11,6(5,6-20,7)	5	13,9(5,5-27,8)	0,761
Artéria cerebral anterior	2	2,9(0,6-9,0)	0	0,0(0,0-0,0)	0,545
ACoA**	1	1,45(0,1-8,9)	0	0,0(0,0-0,0)	0,690
ACoP***	12	17,4(9,9-27,6)	7	16,7(8,1-32,3)	0,542
Lado An Esquerdo	32	49,2(37,3-61,2)	16	45,7(30,1-62)	0,924
Lado An Direito	32	49,2(37,3-61,2)	18	51,4(35,3-67,3)	0,924
Centro	1	1,5(0,2-7,0)	1	2,9(0,3-12,6)	0,924
Trombo	30	45,5(33,9-57,4)	20	55,6(39,4-70,8)	0,408

NOTA: *Valor de p baseado no teste de Fisher;

** Artéria comunicante anterior (ACoA)

*** Artéria comunicante posterior (ACoP)

Outra característica avaliada entre os dois grupos foi o tamanho do aneurisma (área circulante em mm). No grupo OVPA os aneurismas apresentaram tamanho médio de 25,2 mm ($\pm 7,6$ mm) e, no SDF 21,5 mm ($\pm 8,5$ mm). As medianas observadas nos dois grupos também foram diferentes com significância estatística ($p=0,011$) e as respectivas distribuições podem ser observadas na Tabela 3 e na Figura 9.

Tabela 3 - Estatísticas descritivas do tamanho do aneurisma (área circulante em mm) e do número de tratamentos realizados de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

Estatística	OVPA=69						SDF=36					
	Média (IC95%)	Med	Var	DP	Mín	Máx	Média (IC95%)	Med	Var	DP	Mín	Máx
TA*	25,2 (23,4-27,0)	25	57,5	7,6	8	60	21,5 (18,6-24,4)	20	71,4	8,4	7,5	50,0
NT**	1,6 (1,3-1,8)	1,0	1,0	1,0	1,0	5,0	1,4 (1,2-1,6)	1,0	0,4	0,6	1,0	3,0

NOTA: IC95%=Intervalo de confiança de 95%; Med=mediana; Var=variância; DP=desvio padrão; Min=mínimo; Máx=máximo

*Tamanho do aneurisma (área circulante em mm)

**Número de tratamentos

Figura 7 - Distribuição do tamanho do aneurisma (área circulante em mm) de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

NOTA: *Valor de p baseado Teste de Mann-Whitney: 0.011

4.4 Tratamentos e desfechos

A média de tratamentos dispensados aos doentes foram de 1,6 (IC95%1,3-1,8) no grupo OVPA e 1,4 (IC95%1,2-1,6) no SDF. As medianas para os dois casos resultaram em 1 tratamento não tendo sido observado qualquer diferença estatística ($p=0,794$) entre os grupos (Tabela 3).

Na Tabela 4 estão disponíveis as proporções de outras características dos tratamentos. Nessa tabela, chama atenção o uso de estente em 100% dos indivíduos do grupo SDF e 5,8% (IC95% 2,0-13,2) no grupo OVPA, $p<0,001$; cirurgia de anastomose vascular tendo ocorrido apenas no grupo OVPA em 14,5% (IC95% 7,7%-24,2%), $p=0,014$; a oclusão do vaso portador do aneurisma, que ocorreu em sua totalidade no grupo OVPA e em 13,9% (5,5%-27,8%) do grupo SDF, $p<0,001$; e o teste de oclusão por balão, mais comum no grupo OPVA com 95,6% (IC95%88,9%-98,8%) *versus* 61,1% (44,8%-75,7%) no grupo SDF, $p<0,001$.

4.4.1 Tratamentos múltiplos

No grupo OVPA, ocorreram 4 (5,8%) casos tratados com estente não diversor de fluxo e molas no saco aneurismático, nos quais houve complicação ocorreu a necessidade de se ocluir o vaso portador do aneurisma com método OVPA. Ocorreram 6 (16,6%) casos de tratamento, a princípio com SDF e molas no saco aneurismático, no qual o SDF migrou para posição não desejável e houve necessidade de se realizar a OVPA.

Tabela 4 - Característica dos tratamentos de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

	OVPA=69		SDF=36		p valor*
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	
Coils	36	52,2(40,5-63,7)	14	38,9(24,3-55,2)	0,222
Técnica da Proteção por Balão	9	13,2(6,8-22,8)	2	5,7(1,2-17,1)	0,325
Estente	4	5,8(2,0-13,2)	36	100,0	<0,001
Onyx	0	0,0(0,0-0,0)	2	5,6(1,2-16,6)	0,115
Cirurgia Bypass	10	14,5(7,7-24,2)	0	0(0,0-0,0)	0,014
Oclusão do vaso portador do aneurisma	69	100(0,0-0,0)	5	13,9(5,5-27,8)	<0,001
Teste de Oclusão por Balão	66	95,7(88,9-98,8)	22	61,1(44,8-75,7)	<0,001

NOTA: *Valor de p baseado no teste de Fisher.

4.4.2 Complicações dos tratamentos

As complicações apresentadas pelos doentes estão descritas na Tabela 5. No grupo OVPA foram observadas em 14,5% (IC95% 7,7%-24,2%) e, no SDF em 41,7% (IC95% 26,7%-57,9%), diferença estatisticamente significativa ($p=0,003$). No grupo SDF ocorreram oclusão do estente em 13,9% (IC95% 5,5%-27,8%) e, nenhum caso foi observado no grupo OVPA, diferença do evento foi significativa ($p=0,004$). As demais complicações ocorreram homogeneamente entre os grupos que podem ser evidenciadas tanto pela sobreposição intervalar quando pelo $p>0,005$. Foi observado apenas um óbito em doente do grupo OVPA.

Outro desfecho avaliado foi o comportamento do *modified rankin scale*⁷⁷ inicial e final, de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF), cujas estatísticas descritivas podem ser vistas na Tabela 6. A mediana do score no grupo OVPA foi de 1, com valores mínimos de 0 e máximo de 5 na primeira

medida e 6 na segunda; no grupo SDF a mediana foi zero com valores mínimos de zero e máximo de 4 na primeira medida e 5 na segunda. Ambas medidas não seguem distribuição normal no teste de *Kolgomov-Smirnov* ($p < 0,001$).

Tabela 5 - Complicações associadas aos tratamentos de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

	OVPA=69		SDF=36		p valor
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	
Complicações*	10	14,5(7,7-24,2)	15	41,7(26,7-57,9)	0,003
Rotura	3	4,3(1,2-11,1)	2	5,6(1,2-16,6)	0,565
Hematoma Sub Dural	1	1,4(0,2-6,6)	0	0(0-0)	1,000
Óbito	1	1,4(0,2-6,6)	0	0(0-0)	1,000
Hemoventrículo	1	1,4(0,2-6,6)	1	2,8(0,3-12,3)	1,000
Isquemia Cerebral	7	10,1(4,7-18,9)	6	16,7(7,3-31,2)	0,361
CPOVPA (TIAAn)**	6	8,7(3,7-17,0)	0	0(0-0)	0,092
Oclusão Anastomose Extra/Intra craniana	3	4,3(1,2-11,1)	0	0(0-0)	0,549
Falha técnica em colocar estente	2	2,9(0,6-9)	1	2,8(0,3-12,3)	1,000
Oclusão estente***	0	0(0-0)	5	13,9(5,5-27,8)	0,004
Complicação em local da punção	2	2,9(0,6-9)	4	11,1(3,9-24,3)	0,178
Complicações Respiratórias	1	1,4(0,2-6,6)	2	5,6(1,2-16,6)	0,270

* Qualquer complicação observada nos doentes;

** Cefaleia pós OVPA (trombose intra-aneurisma);

***Ocorre apenas no grupo SDF por trombose do estente;

Valor de p baseado no teste de Fisher.

Tabela 6 - Estatísticas descritivas do modified rankin scale inicial e final de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

Estatística	OVPA=69						SDF=36					
	Média (IC95%)	Med	Var	DP	Mín	Máx	Média (IC95%)	Med	Var	DP	Mín	Máx
mRS inicial	1,2 (1-2)	1	1,4	1	0	5	0,7 (0-1)	0	1	1	0	4
mRS final	1,1 (1-2)	1	1,6	1	0	6	1,1 (0-2)	0	2,6	2	0	5

NOTA: IC95%=Intervalo de confiança de 95%; Med=mediana; Var=variância; DP=desvio padrão; Min=mínimo; Máx=máximo

Figura 8 - Análise do modified rankin scale inicial e final para grupo, tempo e interação grupo*tempo
 NOTA: p-valor (grupo: 0.070); **p-valor (tempo: 0.883); ***p-valor (grupo*time) 0.049

Devido ao caráter não paramétrico da medida de mRS inicial e mRS final um modelo para testar o impacto dos dois procedimentos no grupo foi utilizado considerando o efeito relativo do tratamento (RTE). A Figura 10 apresenta a evolução desses efeitos, não tendo sido evidenciada diferenças significativas entre grupos ($p=0,070$) e tempo ($p=0,830$), mas na interação grupo/tempo o efeito dos tratamentos parece ser diferente ($p=0,049$). Em se tratando de RTE, o grupo OVPA apresentou 0,53; SDF 0,43; a primeira medida de mRS 0,48; semelhante a segunda medida de 0,48; a interação OVPA na primeira medida

de mRS 0,55; na segunda 0,51; a interação SDF na primeira medida de mRS 0,41 e, na segunda 0,46. Na Tabela 7 estão resumidas as estimativas de RTE considerando os intervalos de confiança de 95%.

Tabela 7 - Efeito relativo do tratamento (RTE) no modified rankin scale de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

ID	Grupo	Tempo	Rank Médio	RTE	IC95%	
					Inferior	Superior
1	Grupo OVPA	1	116,46	0.5512	0.504	0.596
2	Grupo OVPA	2	108, 21	0.5129	0.465	0.559
3	Grupo SDF	1	87,8	0.4160	0.352	0.484
4	Grupo SDF	2	97,3	0.4612	0.380	0.545

O significado clínico destas medidas pode ser interpretado como, no método com OVPA após o tratamento o mRS diminuiu, ou seja, houve benefício clínico com menos dependência para os doentes. Nos doentes tratados com SDF houve aumento no mRS após tratamento, o que representa que os doentes tiveram piora relativa com mais dependência para suas atividades.

Outra análise do *modified rankin scale*⁷³ foi realizada considerando, no entanto, o escore como uma variável binária cujo ponto de corte foi estabelecido em ≤ 2 e >2 . Nessa análise pode-se observar que os grupos parecem ter comportamento distintos no tempo ($p=0,011$): no grupo OVPA, a primeira aferição de mRS classificou 81,2% dos indivíduos com escores ≤ 2 , valor semelhante ao da segunda medida de 84,1%, já no grupo SDF a primeira medida classificou 91,7% dos indivíduos com escores ≤ 2 e a segunda de 77,8%. A mesma análise foi realizada para o subgrupo de doentes com AICs

intracavernosos, contudo não foi evidenciada nenhuma diferença significativa nesse recorte (Tabela 8).

Tabela 8 - Efeito do tratamento no modified rankin scale de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

	OVPA=69					SDF=36				
	mRS ≤2		mRS >2		Total	mRS ≤2		mRS >2		Total
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Amostra total*										
Tempo 1	56	81,2	13	18,8	69	33	91,7	3	8,3	36
Tempo 2	58	84,1	11	15,9	69	28	77,8	8	22,2	36
Amostra IC**										
Tempo 1	14	82,4	3	17,6	17	6	85,7	1	14,3	7
Tempo 2	15	88,2	2	11,8	17	5	71,4	2	28,6	7

NOTA: IC intracavernosos

Grupo (p=0,615), Tempo (p=0,113), Grupo Tempo (p=0,011);

**Grupo (p=0,698), Tempo (p=0,675), Grupo* Tempo (p=0,158).

4.5 Oclusão do aneurisma

Na Tabela 9 é possível analisar o impacto do tipo de tratamento na oclusão total do aneurisma. No grupo OVPA o percentual de oclusão total foi de 85,5% e, no caso do SDF foi de 38,9%, a diferença entre os grupos foi de 45,7% maior a percentual de oclusão total no grupo OVPA com significância estatística ($p < 0,001$), mesmo ajustado no modelo de regressão logística para sexo e idade dos doentes. Na Figura 11 é possível ver esse efeito considerando ainda os IC95%. Uma subanálise que considera apenas os AICs intracavernosos mostra resultado semelhante: 96,6% de oclusão total no OVPA *versus* 41,7% no grupo SDF, diferença com significância estatística ($p = 0,002$). OR para o grupo OVPA

foi de 9,27 (IC95% 3,59-23,9) para amostra total e 39,20 (IC95% 3,92-391,47) para a subamostra de AICs intracavernosos.

Tabela 9 - Oclusão total do aneurisma de acordo com o tipo de intervenção (OVPA versus SDF)

Oclusão do aneurisma	OVPA	%	SDF	%	Total
Amostra total*					
Não	10	14,5	22	61,1	32
Sim	59	85,5	14	38,9	73
Total	69	100,0	36	100,0	105
Amostra IC**					
Não	1	3,4	7	58,3	8
Sim	28	96,6	5	41,7	33
Total	29	100,0	12	100,0	41

NOTA: IC intracavernosos

*Odds ratio OVPA 9,27 (IC95% 3,59-23,9), $p < 0,001$ (modelo ajustado para sexo e idade e condições clínicas prévias ao tratamento)

**Odds ratio OVPA 39,20 (IC95% 3,92-391,47), $p = 0,002$

Valor de p baseado no teste de Wald (regressão logística binária, sem ajustes).

Figura 9 - Efeito do tratamento (OVPA versus SDF) sob a oclusão total do aneurisma

NOTA: Odds ratio OVPA 9,27 (IC95% 3,59-23,9), $p < 0,001$ - ajustado para sexo, idade e condições clínicas prévias ao tratamento

5.1 Considerações iniciais

A ruptura de um aneurisma cerebral com HSA é considerada um evento catastrófico, sendo uma das doenças intracranianas mais graves, associada a elevado índice de morbidade e mortalidade e com pouco potencial de recuperação plena no caso dos doentes que já foram afetados por tal processo.

Passaram-se praticamente 25 séculos desde a primeira descrição da hemorragia subaracnoideia, por Hip. crates⁸⁷, que considerou que “...*quando uma pessoa está de boa saúde e é subitamente acometida por dores de cabeça e fica imediatamente sem falar e a respirar ruidosamente, ela morrerá dentro de sete dias, a não ser que surja febre*”. Bonet⁸⁸⁻⁸⁹ em 1679 e Wiseman⁹⁰ em 1696 sugeriram hipótese de existir estreita relação entre a hemorragia subaracnoideia e a ruptura de aneurisma cerebral, relação confirmada no século seguinte por Morgagni em 1761 e por Biumi em 1778 ao apresentarem os primeiros casos de HSA por ruptura aneurismática. Estas descrições, no entanto, só viriam a ser devidamente valorizadas em 1891, quando Quincke tornou possível a confirmação in vivo da HSA com a introdução da técnica da punção lombar.

A relevância do estudo desta doença é justificada devido ao fato de afetar 4 a 5% dos indivíduos na população, com risco anual de rompimento que varia entre 0,8% e 4%. Sabe-se também que 12% dos doentes com hemorragia morrerão antes de haver recebido qualquer tratamento médico; 40% dos doentes hospitalizados morrerão no mês seguinte à ruptura e 33% dos doentes que sobreviverão apresentarão déficits neurológicos importantes. Muitos esforços têm sido realizados em todo o mundo para o diagnóstico e tratamento dos

doentes que já tiveram evento hemorrágico, bem como seguimento clínico e monitoramento daqueles que ainda não desenvolveram tal quadro^{29,91-97}.

Muitos avanços foram obtidos com os resultados provenientes das diferentes versões do estudo ISUIA^{17,29}, porém dúvidas ainda persistiram entre a realidade vivida no dia a dia dos neurocirurgiões que fazem a clipagem dos aneurismas menores do que 7 mm, e o que tem sido evidenciado pelos estudos supracitados, de que a chance dos aneurismas da circulação anterior menores do que 7 mm de sangrarem é quase nula.

Ohashi et al. (2004)⁹⁸ constataram que aneurismas localizados nas artérias comunicante anterior e cerebral anterior romperam com tamanhos inferiores a 7mm com bastante frequência. Décadas de experiências e conhecimentos sobre esta doença se acumularam resultando em estratégias como o tratamento precoce nos aneurismas rotos, o tratamento do vasoespasma, a aplicação de técnicas sofisticadas com auxílio de microscópio e angiografia por luminescência intraoperatória.

Novos paradigmas surgiram com o advento dos tratamentos com métodos minimamente invasivos por navegação endovascular, fazendo-se necessário novos estudos para validação destas metodologias, como foi o caso do estudo ISAT²¹.

Os aneurismas cerebrais gigantes fazem parte de uma categoria com características próprias. São maiores do que 25mm de diâmetro, perfazem 5% do total dos AICs⁸, predominam em mulheres e localizam-se 2/3 na circulação anterior e 1/3 na circulação posterior, de preferência no seio cavernoso e artéria carótida interna proximal, apresentam-se com sintomas por efeito de massa, hemorragias, por isquemias cerebral transitórias e por achados fortuitos durante

investigação de outras patologias. Para o correto tratamento destes ACGs é imperativo analisar sua localização, morfologia, hemodinâmica e circulação do cérebro normal. Algumas características adicionais como a presença ou ausência de trombos intrasaculares ajudam, às vezes, a decidir por uma técnica mais adequada.

Neste estudo foram considerados como aneurismas de achado incidental ou fortuitos, todos os doentes que não apresentaram quadro de hemorragia cerebral devido à rotura do aneurisma perfazendo 79,3% no grupo OVPA e 75,0% no SDF.

5.2 Objetivos e hipóteses do estudo

Este estudo propôs investigar o tratamento endovascular de doentes com ACCs/ACG, com duas técnicas: a) oclusão do vaso portador do aneurisma intracraniano gigante e/ou complexo *versus* b) tratamento com estente diversor de fluxo, e avaliar qual dos procedimentos oferece melhor resultado clínico com menor dependência dos doentes (mRS), menor taxa de complicações e exclusão radiológica total do aneurisma.

Partiu-se da hipótese que o tratamento dos ACGs/ACCs apresenta melhores resultados clínicos e/ou radiológicos com SDFs⁹⁹ que é uma técnica endovascular recente, que preserva a artéria portadora do ACG, quando comparado com o método de tratamento endovascular dos ACGs com técnica desconstrutiva ou OVPA, após teste de oclusão negativo para sinais e sintomas

clínicos, utilizando-se molas ou balão para a oclusão do vaso portador do aneurisma.

5.3 Interpretação dos resultados

Os achados neste estudo destacam a diversidade de características clínicas na apresentação dos casos. Os doentes apresentaram-se semelhantes para os fatores demográficos e condições clínicas prévias ao tratamento, com exceção aos sintomas de cefaleia e HSA que ocorreram mais comumente no grupo SDF.

Das características do aneurisma avaliadas no estudo, destacaram-se também maior proporção de aneurismas rotos no grupo SDF enquanto no OVPA foi quantificado ACGs de maiores dimensões.

Chamou atenção também o acometimento de nervos cranianos isolados ou múltiplos como na “síndrome do seio cavernoso”, sendo observado efeito de massa do aneurisma em 59 doentes e a oftalmoparesia do III, IV e VI pares cranianos em 36 doentes; cefaleia ocorreu em 37 doentes.

Dentre os aneurismas com apresentação hemorrágica (12 doentes ou 11,9%), a HSA ocorreu em 11 doentes e os hematomas intracranianos apareceram raramente, em apenas um doente, assim como apresentação em coma.

A distribuição dos ACGs com relação à localização foi homogênea nos dois métodos de tratamento, sendo que 83,8% foram da circulação anterior no OVPA 82,6% (57/69) e SDF 86,1% (31/36). Já no seio cavernoso, estavam

localizados 41,8% dos aneurismas da circulação anterior, sendo na OVPA 42,0% (29/69) e no SDF 33,3% (12/36).

5.4 Complicações dos tratamentos

As complicações totais após o procedimento foram significativamente maiores no grupo SDF, bem como a oclusão do estente divisor de fluxo. Outras complicações como a rotura, hematoma subdural, óbito, hemoventrículo, isquemia cerebral, cefaleia pós OVPA (trombose intra-aneurisma), oclusão anastomose extra/intracraniana, falha técnica em colocar estente, complicação em local da punção e complicações respiratórias foram homogêneas entre os grupos, sendo que o único caso de óbito ocorreu no OVPA.

Observou-se, em relação a rotura do aneurisma, distribuição semelhante entre os grupos, com 2/34 ou 5,6% no SDF e 2/69 ou 2,9% no OVPA, distribuindo-se homogeneamente nos ACGs/ACCs localizados na circulação anterior e posterior. Tal achado corrobora outras publicações¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

A isquemia ocorreu em 10,1% (7 doentes de 69) na OVPA, sendo 100% dos casos ocorrendo nos ACGs da circulação anterior e no SDF ocorreu em 16,7% (6 doentes de 36) dos ACGs e, igualmente em 100 % nos ACGs da circulação anterior. Estes achados também são semelhantes aos encontrados em publicações científicas sobre o mesmo tema, qual seja, a de que as isquemias ocorrem com maior frequência no tratamento de aneurismas não rotos com uso de SDF¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

5.4.1 Aneurisma “de novo”, complicação inerente ao tratamento OVPA

O surgimento a longo termo dos aneurismas “de novo” após ligadura hunteriana ou oclusão da artéria carótida interna é uma complicação do método e os doentes devem ser observados criteriosamente com exames controle, principalmente nos casos onde houver aumento das artérias comunicante anterior e posterior¹⁰².

Neste protocolo foi possível detectar aparecimento de aneurisma “de novo” que ocorreu em apenas uma doente, no método de OVPA (1/69 ou 1,4% dos aneurismas). Esta doente foi encaminhada para embolização de um aneurisma gigante da artéria carótida interna direita intra-cavenosa com extensão supra clinoideia, descoberto após déficit progressivo da visão do olho direito causado por compressão do nervo óptico pelo aneurisma gigante.

Aneurismas “de novo” com estas características são raros ocorrendo em aproximadamente 4,3% dos doentes que sofrem ligação hunteriana terapêutica ou oclusão carotídea proximal em um período médio de 9 anos pos oclusão¹⁰². São conhecidos por ocorrem com mais frequência no sistema da artéria comunicante anterior e comunicante posterior contralateral à ligação hunteriana da artéria carótida interna e seu mecanismo de formação é devido a mudanças na hemodinâmica cerebral que sobrecarregam as colaterais do polígono de Willis com finalidade de irrigar o território dependente da artéria proximal ocluída¹⁰³.

5.5 Resultado dos tratamentos no mRS e taxa de oclusão do aneurisma

Outro achado consistente neste estudo foi a diferença no mRS (a escala de Rankin modificada mede o grau de incapacidade ou dependência nas atividades diárias dos doentes que sofreram AVC ou outras causas neurológicas) observada entre os dois grupos de tratamento antes e depois dos procedimentos. Na primeira avaliação optou-se por explorar o mRS como uma variável qualitativa ordinal, onde os valores mais baixos representam melhor estado de independência dos doentes e os valores mais elevados significam pior estado performance, sendo que o valor 6 representa o óbito. Por tratar-se de uma situação onde média e mediana não podem ser utilizadas para refletir um valor clínico de dependência do doente, devido à limitação da distribuição de probabilidade e mesmo ao tipo de variável ordinal, optou-se por estimar essas diferenças com uma função chamada de efeito relativo do tratamento (RTE). As análises realizadas apontaram que a probabilidade de um indivíduo do grupo OVPA ter tido um valor de mRS maior do que todos os outros foi de 55,1%, caindo para 51,2% em sua segunda medida, função que pareceu contrariar o ocorrido no grupo SDF, onde essa probabilidade evoluiu de 41,6% para 46,1%. Embora esta análise pareça um pouco abstrata sob a óptica clínica, sobretudo por não trazer um valor médio ou mediano, o que ocorreu foi que os doentes do grupo SDF tiveram aumento do seu escore, enquanto no grupo OVPA os doentes partiram já de escores um pouco mais elevados inicialmente e diminuiriam seus valores após o procedimento.

O mesmo fenômeno pode ser visto após a aplicação de uma técnica estatística que levou em consideração o mRS não em sua forma original, mas

binarizada, para categorias menor ou igual a 2 e maiores que 2. Os resultados indicaram que no grupo OVPA a proporção dos doentes com $mRS > 2$ foi semelhante entre a primeira e a segunda medida, quando no SDF a proporção de indivíduos com $mRS > 2$ (pior situação de dependência) aumentou significativamente em sua segunda medida, de 8,3% para 22,3%, fato que corrobora a ideia levantada pela análise anterior que houve piora clínica no grupo SDF significativamente maior do que o que foi observado no OVPA, mesmo considerando que o único doente que foi a óbito estava alocado no OVPA. O doente que foi a óbito era uma criança de 8 anos de idade com aneurisma gigante da artéria vertebral esquerda.

Em um aspecto mais clínico, este protocolo também permitir estudar a taxa de melhora dos sintomas apresentados pelos doentes de início e após tratamento. No método OVPA, a melhora dos sintomas clínicos, evidenciada com valores de mRS menores após o tratamento, foi de 24,6% (17 doentes de 69) e, no método SDF, a melhora ocorreu em apenas 2,8% (1 doente de 36). Com relação à distribuição na circulação anterior no OVPA foi observado 18,8% (13 doentes de 69) de melhora dos sintomas *versus* 5,8% (4 doentes de 69) da circulação posterior. No SDF a melhora dos sintomas ocorreu respectivamente na circulação anterior em 0% e na posterior em 1/36 ou 2,8% dos doentes.

A melhora dos sintomas ocorreu, em grande maioria, nos indivíduos tratados segundo pelo método OVPA 24,6% dos doentes e nos aneurismas da circulação anterior com 18,8% dos doentes. No método de tratamento com SDF houve apenas 1 caso de melhora dos sintomas, 2,8%, com diminuição do mRS de início em comparação ao momento pós tratamento. Neste caso único o aneurisma estava localizado na circulação posterior.

A oclusão do aneurisma no pós-operatório imediato, incluindo o 2º e o 3º tratamento foi avaliada. Foi considerada como totalmente ocluídos 59 aneurismas, 85,5% (OVPA) e em 14 aneurismas, 38,8% (SDF). Oclusão parcial em 8 aneurismas, 11,6% (OVPA) e em 21 aneurismas, 58,3% (SDF). Constatado com relação à taxa de oclusão completa do aneurisma neste protocolo de estudo, que o método utilizando a técnica de OVPA se mostrou mais eficaz do que SDF (85,5% e 38,8% respectivamente) com significância estatística ($p < 0,001$). A taxa de oclusão dos aneurismas neste estudo segue os achados de outros estudos^{100,101}.

A não oclusão em 1,4% (1 aneurisma) em doente proveniente do grupo OVPA referiu-se a indivíduo de 54 anos, com recanalização de ACG da ACI D supra clinoideia, segmento comunicante posterior embolizado há 18 meses com molas. Uma tentativa embolização do aneurisma com SDF e molas ocorreu, caso em que o estente migrou abaixo do colo do aneurisma, optando-se então por realizar anastomose temporo-silviana a direita e 4 dias após oclusão do aneurisma e da ACI D com molas.

Em 1 caso de não oclusão no grupo SDF (2,8%) foi constatado aneurisma dissecante gigante da bifurcação carotídea direita porções C1 e C2. Feito de início primeira embolização com oclusão ACI D com molas, verificou-se que o aneurisma trombosado cresceu de 30mm para 35mm com área circulante de 15mm; tentou-se então segundo tratamento com SDF entre ACM e ACoP com diminuição do tamanho do aneurisma para 27mm, com parte circulante alimentada pela ACoA medindo 10mm.

5.6 Cirurgia de anastomose extra-intracraniana

Nesta casuística a complementação do tratamento com cirurgia de anastomose vascular ocorreu apenas no grupo OVPA em 10/69 doentes ou em 14,5%. Logicamente, após a oclusão do vaso portador do aneurisma, o tecido cerebral a jusante é irrigado por recrutamento de uma circulação colateral, às vezes de maneira retrógrada via circulação leptomenígea. Antes da oclusão definitiva o vaso portador do aneurisma, esta circulação colateral é testada^{80,83}, e caso seja constatada a sua ausência, a princípio o procedimento é contraindicado. Nesta situação particular cria-se uma circulação colateral através do Bypass, geralmente de baixo fluxo utilizando-se uma artéria da circulação extracraniana, como é o caso da artéria temporal superficial que é anastomosada com ramos distais da artéria cerebral média.

No método por SDF ou método com preservação da artéria portadora do aneurisma não existe esta necessidade de realização de Bypass, a não ser em casos de oclusão do estente em doentes que não possuem a circulação colateral efetiva.

5.7 Retratamento

O retratamento dos aneurismas foi homogêneo nos dois grupos, ocorrendo na OVPA em 34,7% (24/69) e no método com SDF em 33,3% (12/36) dos doentes. Os motivos para retratamento foram diversos; recanalização do aneurisma, falha no primeiro tratamento com aumento do aneurisma, cirurgia de

by-pass, embolização parcial com molas em aneurisma roto, deslocamento do estente, tentativas fracassadas (1 aneurisma com ausência de tratamento), hemicraniectomia descompressiva (crescimento do aneurisma por trombose inflamatória pos OVPA, trombose intra SDF), aneurisma de novo, trombose intra estente (necessitou OVPA), drenagem ventricular externa, trombose anastomose temporo-silviana, colocação de SDF após falha de tratamento inicial com molas, angioplastia do estente divisor de fluxo, acréscimo de SDF devido recanalização aneurisma).

5.8 Validação das propostas de tratamento

Cagnazzo et al. (2018)¹⁰⁰ verificou que OVPA permanece opção válida para aneurismas complexos não rotos da circulação anterior, apresentando altas taxas de oclusão e baixas taxas de complicações. Nas técnicas reconstrutivas, as molas devem ser indicadas nos aneurismas da circulação posterior e nos aneurismas rotos. SDF são eficientes nos aneurismas não rotos da circulação anterior. Turfe et al. (2015)¹⁰⁴ sugeriram que a oclusão do vaso portador da artéria comunicante está associada a maior taxa de oclusão dos aneurismas.

Em outro estudo recente que explorou a hipótese que SDF tem melhores resultados que OVPA e anastomose, foi concluída superioridade de OVPA na evolução clínica final. As duas técnicas apresentaram as mesmas taxas de complicações neurológicas maiores (AVC, hemorragias) e semelhanças na cura dos sintomas neuropatia craniana. SDF apresentou menores taxas de oclusão do que OVPA, com riscos de ressangramento e necessitando antiagregação

plaquetária prolongada¹⁰¹. Outro estudo também concluiu que SDF não se mostrou tão seguro e efetivo como inicialmente proposto; os autores sugeriram, no entanto, que outros estudos randomizados são necessários para determinar os resultados de SDF no tratamento dos aneurismas intracranianos¹⁰¹.

5.9 Custos dos tratamentos

Em relação ao custo dos dois procedimentos, a literatura dispõe de informações que sugerem que as duas técnicas podem apresentar custos diferenciados, o que poderia também ser um fator de escolha na tomada de decisão de suas aplicações. O método de OVPA com molas ou balão no tratamento dos ACGs, considerado o mais antigo e tecnicamente muito simples e realizado nos doentes com TO negativo para sinais e sintomas, é muitas vezes mais barato do que a utilização dos SDF, cujo custo poderia facilmente ultrapassar o valor de 100 mil reais de acordo com o procedimento^{73,106}.

Chiu et al. (2013)⁷⁴ compararam o uso de molas para ocluir o saco aneurismático do ACG, sendo que esta técnica utiliza maior número de molas do que a OVPA, em consequência os autores concluíram que uso do SDF poderia ser mais custo-efetivo para ocluir o saco do aneurisma gigante; cita-se o menor custo das molas, porém ao se utilizar um grande número destes dispositivos para oclusão do saco do ACG o custo final com estente divisor de fluxo poderia ser mais barato. Neste mesmo estudo houve casos em que foi utilizado vários SDF em um único doente, o que tornou o custo do tratamento atingindo algumas centenas de milhares de reais se convertida a realidade brasileira.

Verificou-se que o custo total do implante é afetado pelo número de dispositivos, tamanho do aneurisma e tipo de tratamento escolhido. Um estente diversor de fluxo pode ser economicamente viável em aneurismas >11mm, entre 6-11mm que requerem um dispositivo adjuvante e aneurismas <6 mm que requerem um estente. À medida que o uso de estentes diversores de fluxo aumentar e mais dispositivos estiverem disponíveis, um ajuste de preço tornará este um tratamento de primeira linha muito atraente⁷⁵.

Bechan et al. (2016)⁷⁶ apresentaram resultados de uma coorte com 146 doentes que sofreram intervenção de oclusão da artéria carótida interna (ACI) para o tratamento de aneurismas grandes ou gigantes. Os autores concluíram que o protocolo utilizado que considera a oclusão dos aneurismas gigantes com balão é também custo efetiva, pois a oclusão após o teste angiográfico ser negativo para sinais e sintomas, seguida pela oclusão permanente da ACI, é um procedimento simples que leva de 45 a 120 minutos, os balões de oclusão são de baixo custo e o doente recebe alta no dia seguinte. A continuação de exames de imagem para o controle clínico, além do intervalo de 3 meses, geralmente não é necessária, pois a oclusão do aneurisma será permanente.

5.10 Implicações práticas do estudo

Os achados do presente estudo remetem a uma implicação prática, qual seja, a de validar a indicação do tratamento dos aneurismas cerebrais gigantes pelo método endovascular, com a oclusão do vaso portador do aneurisma. Tal implicação se justifica pelo fato de que tecnicamente o método de tratamento

utilizando OVPA se mostra válido⁶⁹ e efetivo nos casos devidamente selecionados e representam um procedimento com custos muito inferiores aos do SDF. Desse modo, em países com sistema público universal de saúde com déficits financeiros como é o caso do Brasil, o método OVPA poderia ser a primeira escolha de tratamento dos ACGs/ACCs.

5.11 Limitações do estudo

O presente estudo padece de limitações inerentes a sua natureza e métodos que valem ser apreciados pelos leitores: um dos itens mais importantes refere-se à ausência de alocação aleatória dos doentes que formaram os grupos que receberam os diferentes tratamentos. Neste estudo os grupos foram estruturados devido a intenção de tratar (ver Métodos, p. 28). Também, por ser baseado em dados secundários, provenientes de prontuários médicos, deve-se considerar a possibilidade de informações incompletas e falta de sistematização dos registros. Os tratamentos tradicionais, como por exemplo o OVPA, mais antigo e realizado desde o início desta casuística, contemplaram maior número de doentes. O uso do SDF é marcado por início recente em 2006/2009¹⁰⁷, sendo que os primeiros casos tratados neste estudo foram os pioneiros na abordagem dos ACGs havendo que se considerar também nos resultados obtidos a curva de aprendizagem exigida em novas técnicas.

Outras limitações ocorreram devido ao perfil dos hospitais considerados no estudo; estas entidades são consideradas centros de referência terciária no tratamento de doenças cérebro vasculares, com alta rotatividade de doentes,

além de que em alguns prontuários não havia referências do seguimento clínico dos doentes que alguns dias após a embolização retornavam aos serviços de origem. Idealmente um tempo de seguimento prolongado seria necessário após o tratamento, para avaliar a efetividade a longo prazo dos diferentes tratamentos lançando-se mão de técnicas estatísticas mais sofisticadas para análise. Alguns prontuários não informavam detalhes do tamanho do aneurisma, limitando-se a referenciar os mesmos como aneurismas gigantes ou, simplesmente, grandes. Nestes casos a alternativa foi considerar o tamanho maiores ou igual a 25 mm para os ACGs e, os menores que 25 mm para os aneurismas grandes. Por fim, análise estatística estratificada para os ACGs/ACCs intracavernosos não pode ser realizada em todas as suas etapas ou com modelo ajustado devido ao pequeno tamanho de amostra, sobretudo no grupo SDF.

5.12 Homenagem aos pioneiros da Neuroradiologia Diagnóstica e Terapêutica e Neurocirurgia Vascular brasileira

Em épocas não muito distantes, onde as limitações de materiais e grandes dificuldades técnicas para o correto diagnóstico e tratamento das doenças cérebro vasculares, causavam desafios que ataçavam a imaginação dos médicos brasileiros. Há que se render homenagens aos esforços dos Professores José Zaclis que criava equipamentos e conseguia avanços na especialidade¹⁰⁸. Também Gilberto Machado de Almeida com abordagens em neurocirurgia vascular. Muitos outros ilustres brasileiros contribuíram nesta especialidade.

6 CONCLUSÃO

O tratamento endovascular dos ACGs e ACCs utilizando a OVPA se mostrou superior ao método SDF, considerando a taxa de oclusão do aneurisma e na melhora clínica com menos dependência após o tratamento (mRS).

As complicações totais foram maiores no SDF em comparação OVPA com significância estatística.

A rotura dos ACGs e eventos de isquemia (AVCi) pós tratamento se mostraram equivalentes nos dois métodos de tratamento.

Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – Nº 273/14

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **20/08/2014**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **273/14** intitulado: **“ANÁLISE DE UMA SÉRIE HISTÓRICA DE 131 PACIENTES PORTADORES DE 136 ANEURISMAS CEREBRAIS GRANDES E GIGANTES TRATADOS COM TÉCNICAS ENDOVASCULARES”** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: Prof.Dr. Eberval Gadelha Figueiredo
Pesquisador (a) Executante: Venancio Magnani Lima

CEP-FMUSP, 20 de Agosto de 2014.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Carta de autorização do Professor Jacques Moret para utilização dados dos arquivos médico hospitalares

HÔPITAL BEAUJON
100 BOULEVARD DU GÉNÉRAL LECLERC
92110 CLICHY CEDEX - FRANCE

STANDARD: 01 40 87 5000
FROM FOREIGN COUNTRIES,
DIAL +331 INSTEAD OF 01

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Clichy le 27 février 2014

CENTRE NEURI
SERVICE DE NEURORADIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

CHEF DE SERVICE
Pr Jacques MORET
PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS -
PRATICIEN HOSPITALIER

ADJOINT
Pr Laurent SPELLE
PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS -
PRATICIEN HOSPITALIER

PRATICIEN HOSPITALIER
Dr Léon IKKA
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE DES
HÔPITAUX DE PARIS

CHEF DE CLINIQUE
Dr Jildaz CAROFF

MEDECIN ASSISTANT
Dr Nidhal BENACHOUR

ASSISTANTE - SECRÉTARIAT
Madame Anne NGUYEN
TEL: 01 71 11 46 49
FAX: 01 40 87 44 78
MAIL: ANNE.NGUYEN@BJN.AP/HP.FR

CADRE DE SANTÉ
Madame Pascale LABLE
TEL: 01 40 87 52 37
TEL: 01 40 87 42 95

HOSPITALISATION GÈME ETAGE
Accueil
TEL: 01 71 11 46 48

Poste de Soins Infirmiers
TEL: 01 40 87 45 37

ASSISTANTE SOCIALE
Madame Angèle HODEBOURG
TEL: 01 40 87 53 13

CERTIFICAT

Je soussigné Professeur Jacques MORET, chef du service de
Neuroradiologie Interventionnelle, certifie autoriser le Docteur
Venancio LIMA à utiliser, dans le cadre de sa thèse
réalisée sous la direction du Pr. Eberva GADELHE FIGUEIREDO,
les informations médicales contenues dans les dossiers des patients,
traités pour un anévrisme géant cérébral, dans mon ancien service à
la Fondation Rothschild, jusqu'à la date du 31 mai 2010, et dans mon
service actuel à l'hôpital universitaire Beaujon.

Professeur Jacques MORET

Centre NEURI
Neuroradiologie Interventionnelle
Chef de service: Pr Jacques MORET
Hôpital Beaujon
92118 CLICHY Cedex
Tél. 01 71 11 46 49

WWW.NEURI.FR

Anexo C

Tradução da carta de autorização para utilização arquivo dos doentes do professor Jacques Moret

Clichy 27 fevereiro 2014

CERTIFICADO / DECLARAÇÃO

Eu abaixo assinado Professor Jacques MORET, chefe do serviço de Neurorradiologia Intervencionista, declaro autorizar o doutor Venancio LIMA poder utilizar, para realização de sua tese, sob a direção do Professor Eberval GADELHA FIGUEIREDO, as informações médicas contidas nos dossiers dos doentes, tratados por um aneurisma gigante cerebral, em meu serviço antigo na *Fondation Rothschild*, até a data de 31 maio 2010, e no meu serviço atual do Hospital Universitário Beajon.

Professor Jacques MORET

Anexo D

Descrição das variáveis existentes no banco de dados analisado na pesquisa

Código	Descrição da variável	Tipo de variável	Domínio
V1	N.os	Qualitativa nominal	Identificação
V2	NOME	Qualitativa nominal	Identificação
GRUPO	Grupo	Qualitativa ordinal	Identificação
V3_1	V3 data de tratamento	Qualitativa ordinal	Tratamento
V4	Prontuário	Qualitativa nominal	Identificação
V5	Idade	Quantitativa discreta	Demográfico
V6	Sexo	Qualitativa nominal	Demográfico
V8	Condição Clínica antes tratamento	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_1	Cefaléia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_2	Hemicrania	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_3	Cervicalgia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_4	Roto	Qualitativa nominal	Aneurisma
V8_6	Fistula Carotida-Cavernosa	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_7	Congestao Orbitaria	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_8	Deficit Cognitivo	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_9	Vertigem	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_10	Vômitos	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_11	Sonolência	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_12	HSA	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_13	Hematoma	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_14	Efeito De Massa Aneurisma	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_15	AVCI	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_16	Coma	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_20	Oftalmoparesia Iii,Iv,Vi	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_21	Deficit Visao Ii	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_22	Hemianopsia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_23	Dor Retro Ocular	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_24	Paralisia Facial Vii	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_25	Trigeminalgia V Par	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_26	Hemiparesia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_27	Hemidisestesia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_28	Monoparesia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_29	Epilepsia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_30	Afasia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_31	Disfagia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_32	Disfonia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_33	Ataxia	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V8_34	Hormonios Hipofise Alterados	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V14	Lado An	Qualitativa nominal	Condições clínicas
V9	DIAGNOSTICO	Qualitativa ordinal	Aneurisma
V10	Localização aneurisma	Qualitativa nominal	Aneurisma
V8_19	Descoberta Fortuita	Qualitativa nominal	Aneurisma
V7	Roto	Qualitativa nominal	Aneurisma
V11	Intracavernoso	Qualitativa nominal	Aneurisma
V10_1	Seguimentos carotídeos C1aC5 Fischer	Qualitativa nominal	Aneurisma
V10_2	Sistema Vertebrobasilar	Qualitativa nominal	Aneurisma
V10_3	Bifurcação carotídea	Qualitativa nominal	Aneurisma
V10_4	Arteria Cerebral Media	Qualitativa nominal	Aneurisma
V10_5	Arteria Cerebral Anterior	Qualitativa nominal	Aneurisma

Anexo D (continuação)

Descrição das variáveis existentes no banco de dados analisado na pesquisa

Código	Descrição da variável	Tipo de variável	Domínio
V12	ACoA	Qualitativa nominal	Aneurisma
V13	ACoP	Qualitativa nominal	Aneurisma
V14_1	Lado An	Qualitativa ordinal	Aneurisma
V15	Trombo	Qualitativa nominal	Aneurisma
V16	Tamanho mm Aneurisma - área circulante	Quantitativa contínua	Aneurisma
V17	Tamanho colo aneurisma mm	Quantitativa contínua	Aneurisma
V18	1.o tratamento	Qualitativa ordinal	Tratamento
V19	1.o tt ID	Qualitativa ordinal	Tratamento
V23	Tipo de coils usados	Qualitativa nominal	Tratamento
V21	2.o tratamento	Qualitativa ordinal	Tratamento
V26	Tipo do estente usado	Qualitativa nominal	Tratamento
V20	Número de tratamentos	Quantitativa discreta	Tratamento
V22	Coils ou Molas	Qualitativa nominal	Tratamento
V24	Técnica da Proteção por Balão	Qualitativa nominal	Tratamento
V25	Estente	Qualitativa nominal	Tratamento
V27	ONYX	Qualitativa nominal	Tratamento
V28	CIRURGIA BYPASS	Qualitativa nominal	Tratamento
V29	Oclusão do vaso portador do aneurisma	Qualitativa nominal	Tratamento
V30	Teste de Oclusão por Balão	Qualitativa nominal	Tratamento
V31	Grau de oclusão do aneurisma 1.o Tratamento	Qualitativa ordinal	Tratamento
V31_1	OCCLUSAO TOTAL	Qualitativa nominal	Tratamento (desfecho)
V32	Período de Follow up	Quantitativa discreta	Identificação
V33	Complicação: Outras Complicações Intracranianas	Qualitativa nominal	Complicações
V33_1	Complicação: Outras Complicações Extra Cranianas	Qualitativa nominal	Complicações
V33_2	Complicações	Qualitativa nominal	Complicações
V33_3	Complicação: Rotura	Qualitativa nominal	Complicações
V33_4	Hematoma Sub Dural	Qualitativa nominal	Complicações
V33_5	Hemoventrículo	Qualitativa nominal	Complicações
V33_6	Complicação: isquemia Cerebral	Qualitativa nominal	Complicações
V33_7	Cefaleia posOVPA (trombose intra aneurisma)	Qualitativa nominal	Complicações
V33_8	Oclusão Anastomose Extra/Intra craniana	Qualitativa nominal	Complicações
V33_9	Falha técnica em colocar Estente	Qualitativa nominal	Complicações
V33_10	Oclusão Estente	Qualitativa nominal	Complicações
V33_11	Complicação em Local da Punção	Qualitativa nominal	Complicações
V33_12	Complicações Respiratórias	Qualitativa nominal	Complicações
Situação	Situação do doente	Qualitativa nominal	Identificação
V34	MRS inicial	Quantitativa discreta	Condições clínicas (desfecho)
V35	MRS final	Quantitativa discreta	Condições clínicas (desfecho)
V36	Follow Up em meses	Qualitativa ordinal	Identificação
V36_1	Follow Up em meses	Qualitativa ordinal	Identificação

8 REFERÊNCIAS

1. Wilkinson IMS. The Vertebral Artery: Extracranial and Intracranial Structure. *Arch Neurol*. 1972;27(5):392-96.
2. Youmans JR (ed). *Neurological surgery*. 3rd ed. W B Saunders, Philadelphia: 1990. p. 1644.
3. Forsting M, Wanke I (eds). *Intracranial vascular malformations and aneurysms*. From diagnostic work-up to endovascular therapy. 2nd ed.
4. Mark SG. *Handbook of neurosurgery*. 6th ed, 2006. p 388.
5. Yong-Zhong G, van Alphen HA. Pathogenesis and histo-pathology of saccular aneurysms: review of the literature. *Neurol Res*. 1990;12(4):249-55.
6. Steinberg GK, Chung M. Morphology and structural pathology. In: Awad IA, Barrow DL (eds): *Giant intracranial aneurysms*. Park Ridge, American Association of Neurological Surgeons; 1995. p. 1-11.
7. Kassel NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1983;12: 291-7.
8. Choi IS, David C. Giant intracranial aneurysms: development, clinical presentation and treatment. *Eur J Radiol*. 2003;46(3):178–94.
9. Nagahiro S, Takada A, Goto S, Kai Y, Ushio Y. Thrombosed growing giant aneurysms of the vertebral artery: growth mechanism and management. *J Neurosurg*. 1995;82(5):796-801.
10. Michael WF. Posterior fossa aneurysms simulating tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37:218-23.
11. Peerless SJ, Wallace MC, Drake CG: Giant intracranial aneurysms. In: Youmans JR (ed): *Neurological surgery: a comprehensive reference guide to*

- diagnosis and management of neurological problems*. Philadelphia, W. B. Saunders; 1990. p 1742–63.
12. Pia HW, Zierski J. Giant cerebral aneurysms. *Neurosurg Rev*. 1982;5(4):117-48.
 13. Lee KC, Joo JY, Lee KS, Shin YS. Recanalization of completely thrombosed giant aneurysm: case report. *Surg Neurol*. 1999; 51:94-8.
 14. Hanel RA, Spetzler RF. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2008;62(3):1289-97.
 15. Andaluz N, Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of 12 years experience at the University of Cincinnati. *Skull Base*. 2011; 21:233-42.
 16. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and timeperiod: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):626-36.
 17. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med*. 1998 Dec 10;339(24):1725-33. *Erratum in: N Engl J Med*. 1999 Mar 4;340(9):744.
 18. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, Van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: A systematic review. *Stroke* 1998; 29(1): 251-56.
 19. Jellinger K. Pathology of intracerebral hemorrhage. *Zentralbl Neurochir*. 1977;38:29-42.

20. Jakubowski J, Kendall B. Coincidental aneurysms with tumours of pituitary origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978;41:972-9.

21. Molyneux A, Kerr R, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet*. 2002;360:1267-74.

22. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1995;45(5):871-4.

23. Lawton MT, Spetzler RF. Surgical strategies for giant intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin North Am*. 1998;9(4):725-42.

24. Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. *J Neurosurg*. 1994; 81:656–65.

25. Gonzalez NR, Duckwiler G, Jahan R, Murayama Y, Viñuela F. Challenges in the endovascular treatment of giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59:(5 Suppl 3) S113-24.

26. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2000;93(3):379-87.

27. Raaymakers T. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS study group. Magnetic resonance angiography in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1999; 53:982-8.

28. Broderick JP, Brown RD Jr, Sauerbeck L, Hornung R, Huston III J, Woo D, et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2009; 40: 1952-57.

29. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J III, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

30. Wijdicks EF, Kallmes DF, Manno EM Fulgham JR, Piepgras DG. Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair. *Mayo Clin Proc* 2005;80(4): 550-9.

31. Sadik AR, Bouzilovich GN, Shulman K. Giant aneurysms of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 1965; 22:177-81.

32. Lawton MT, Spetzler RF. Management strategies for giant intracranial aneurysms. *Contemp Neurosurg*. 1994;16(17):1-6.

33. Gabor Toth, Russell Cerejo. Intracranial aneurysms: Review of current science and management. *Vasc Med*. 2018; 23(3) 276-88.

34. Fogelholm R, Hernesniemi J, Vapalahti M: Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based study. *Stroke*. 1993; 24(11):1649-54.

35. Sayer D, Bloom B, Fernando K, Jones S, Benton S, Dev S, et al. An observational study of 2,248 patients presenting with headache, suggestive of subarachnoid hemorrhage, who received lumbar punctures following normal computed tomography of the head. *Acad Emerg Med*. 2015; 22(11): 1267-73.

36. Lecler X, Khalil C, Silvera S, Gauvrit JY, Bracard S, Meder JF, Pruvo JP. Pruvo. Imagerie des hématomes intracérébraux non traumatiques. *J. Neuroradiol*. 2003; 30:303-16.

37. Moniz E. Anévrysme intra-cranien de la carotide interne droite rendu visible par l'arteriographie cérébrale. *Rev Otoneuroophthalmol*. 1933; 11:746-48.
38. Ecker A, Riemenschneider P. Deliberate thrombosis of intracranial arterial aneurism by partial occlusion of the carotid artery with arteriographic control; preliminary report of a case. *J Neurosurg*. 1951 May;8(3):348-53.
39. Lai LT, O'Neill AH. History, Evolution, and Continuing Innovations of Intracranial Aneurysm Surgery. *World Neurosurgery*. 2017; 102:673-81.
40. Dott N. Intracranial aneurysms: cerebral arterioradiography: Surgical treatment. *Edinb Med J*. 1933; 40:219-34.
41. Schwartz HG. Arterial aneurysm of the posterior fossa. *J Neurosurg*. 1948; 5:312-16.
42. Yasargil MG. Microsurgery Applied to Neurosurgery. Stuttgart: Georg Thieme; 1969.
43. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral Aneurysms. *N Engl J Med*. 2006; 355(9):928-39.
44. Moniz E. L'encephalographie arterielle, son importance dans la localization des tumeurs cerebrales. *Rev Neurol*. 1927; 2:72.
45. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol*. 1953;39(5):368-76.
46. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysm via endovascular approach, I: electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*. 1991; 75:1-7.

47. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysm via endovascular approach, II: preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* 1991;75(1):8-14.
48. Qureshi AL, Janardhan V, Hanel RA, Lanzino G. Comparison of endovascular and surgical treatments for intracranial aneurysms: an evidence-based review. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):816-25.
49. Andrew JM, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr R. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet.* 2015; 385:691-97.
50. Spetzler RF, Zabramski JM, Mcdougall CG, Albuquerque FC, Hills NK, Wallace RC, et al. Analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg.* 2018; 128:120-25.
51. Mcdougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg.* 2012; 116:135-144.
52. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology.* 1999 Jun 10;52(9):1799-805.
53. Baldi S, Mounayer C, Piotin M, Spelle L, Moret J. Balloon-assisted coil placement in wide-neck bifurcation aneurysms by use of a new, compliant balloon microcatheter. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Jun-Jul;24(6):1222-5.
54. Bradley A Gross, Kai U Frerichs. Stent usage in the treatment of intracranial aneurysms: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:244-253.
55. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, et al. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform

aneurysm of the basilar artery: case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 1997;87:944-9.

56. Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques. *J Neurosurg.* 2002; 97:1306-13.

57. Mounayer C, Piotin M, Baldi S, Spelle L, Moret J. Intraarterial administration of Abciximab for thromboembolic events occurring during aneurysm coil placement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Nov-Dec;24(10):2039-43.

58. Middleton WG, Matthews W, Chiasson DA. Histoacryl glue in microvascular surgery. *J Otolaryngol.* 1991 Oct;20(5):363-6.

59. White RJ. A tribute to Dr. Fedor A. Serbinenko, founder of endovascular neurosurgery. *Neurosurgery.* 2000 Sep;47(3):795.

60. Mount LA, Taveras JM. Ligation of basilar artery in treatment of an aneurysm at the basilar-artery bifurcation. *J Neurosurg.* 1962 Feb; 19:167-70.

61. Mount LA, Taveras JM. A study of the collateral circulation of the brain following ligation of the internal carotid artery. *Trans Am Neurol Assoc.* 1953;3(78th Meeting):47-9.

62. Plowieckz L. Art et savoir-faire en neuroradiologie interventionnelle - memoire d'un industriel. Varsovia: BALT; 2009.

63. Blanc R, Weill A, Piotin M, Ross IB, Moret J. Delayed stroke secondary to increasing mass effect after endovascular treatment of a giant aneurysm by parent vessel occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(10):1841-3.

64. Ross IB, Weill A, Piotin M, Moret J. Endovascular treatment of distally located giant aneurysms. *Neurosurgery.* 2000 Nov;47(5):1147-52.

65. Steinberg GK, Drake CG, Peerless SJ. Deliberate basilar or vertebral artery occlusion in the treatment of intracranial aneurysms. Immediate results and long-term outcome in 201 patients. *J Neurosurg.* 1993 Aug;79(2):161-73.
66. Serbinenko FA, Filatov JM, Spallone A, Tchurilov MV, Lazarev VA. Management of giant intracranial ICA aneurysms with combined extracranial-intracranial anastomosis and endovascular occlusion. *J Neurosurg.* 1990 Jul;73(1):57-63.
67. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke.* 1998;29:1531-8.
68. Kodama N, Suzuki J: Surgical treatment of giant aneurysms. *Neurosurg Rev.* 1982;5:155-60.
69. Clarencon F, Bonneville F, Boch AL, Lejean L, Biondi A. Parent artery occlusion is not obsolete in giant aneurysms of the ICA. Experience with very-long-term follow-up. *Neuroradiology.* 2011;53:973-82.
70. Li H, He XY, Li XF, Zhang X, Liu YC, Duan CZ. 2016 Treatment of giant/large internal carotid aneurysms: parent artery occlusion or stent-assisted coiling. *Internat J Neurosci.* 2016; 126(1):46-52.
71. Turner RD, Byrne JV, Kelly ME, Mitsos AP, Gonugunta V, Lalloo S, et al. Delayed visual deficits and monocular blindness after endovascular treatment of large and giant paraophthalmic aneurysms. *Neurosurgery.* 2008 Sep;63(3):469-74.
72. Nakase H, Shin Y, Kanemoto Y, Ohnishi H, Morimoto T, Sakaki T. Long-term outcome of unruptured giant cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2006 Aug;46(8):379-84.

73. Minas Gerais. Pregão Custos SDF. Primeiro diário do executivo, caderno 1. Minas Gerais, 2014.
74. Chiu AH, Nadarajah M., Wenderoth JD. Cost analysis of intracranial aneurysmal repair by endovascular coiling versus flow diversion: At what size should we use which method?. *J Med Imaging Radiat Oncol.*2013; 57(4): 423-6.
75. Rai A, Cline B, Tarabishy A, Patterson J, Boo S, Carpenter J. The financial impact of flow diverters on the endovascular treatment of cerebral aneurysms. *J NeuroIntervent Surg.* 2014;6(Suppl 1):A1–A78.
76. Bechan RS, Majoie CB, Sprengers ME, Peluso JP, Sluzewski M, van Rooij WJ. Therapeutic Internal Carotid Artery Occlusion for Large and Giant Aneurysms: A Single Center Cohort of 146 Patients. *Am J Neuroradiol.*2016;37(1):125-29.
77. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5): 200-15.
78. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968 Jan;28(1):14-20.
79. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery.* 1996 Mar;38(3):425-32.
80. Abud DG, Spelle L, Piotin M, Mounayer C, Vanzin JR, Moret J. Venous phase timing during balloon test occlusion as a criterion for permanent internal carotid artery sacrifice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Nov-Dec;26(10):2602-9.
81. Srinivasan VM, Ghali MGZ, Kan P. John Allcock and a brief history of Allcock's test. *J NeuroIntervent Surg* 2018;10(1):98.

82. Dare AO, Chaloupka JC, Putman CM, Fayad PB, Awad IA. Failure of the hypotensive provocative test during temporary balloon test occlusion of the internal carotid artery to predict delayed hemodynamic ischemia after therapeutic carotid occlusion. *Surg Neurol.* 1998;50:147-55.
83. Weill A, Cognard C, Levy D, Robert G, Moret J. Giant aneurysms of the middle cerebral artery trifurcation treated with extracranial-intracranial arterial bypass and endovascular occlusion. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1998 Sep;89(3):474-8.
84. Noguchi K, Gel Y, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *Journal of Statistical Software.* 2012; 50(12): 1-23.
85. Noguchi K, Latif M, Thangalevu K, Konietzschke F, Gel Y, Brunner E. Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. John Wiley & Sons, New York.
86. Wang M. Generalized Estimating Equations in Longitudinal Data Analysis: A Review and Recent Developments. *Advances in Statistics.* 2014;2014: 1–11.
87. Queiroz JMVP. Aneurismas cerebrais: qualidade de vida e estratégias de prevenção a adoptar. Coimbra. Tese [Mestrado em Economia da Saúde] – Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra;2010.
88. Bonet T: Sepulcretum Anatomicum. Geneva,1679.
89. John L. Fox: Intracranial Aneurysms volume. New York, 1983.
90. Bull J: A short history of intracranial aneurysms. *London Clin Med J.* 1962; 3:47-61.
91. Sanchez M. Identification du risque individuel de rupture des anévrismes cérébraux intra crâniens: une approche biomécanicienne. Biomécanique

[physics.med-ph]. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2012. Français. tel-00767750.

92. Cohen MM. Cerebrovascular accidents: a study of two hundred one cases. *A.M.A Arch Pathol.*1955. 60(3) :296–307.
93. Inagawa T, Irano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 1990. 34(6) :361-65.
94. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain.* 2000; 123(2) :205-21.
95. Winn HR, Richardson AE, Jane JA. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: A 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol.*1977; 1(4):358-70.
96. Eskesen V, Rosenorn J, Schmidt K, Espersen JO, Haase J, Harmisen A et al. Clinical features and outcome in 48 patients with unruptured intracranial saccular aneurysms: A prospective consecutive study. *BR J Neurosurg.* 1987; 1(1) :47-52.
97. Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Espersen JO, Haase J, Harmsen A et al. Clinical findings and prognosis in 1076 patients with ruptured intracranial saccular aneurysm. A prospective consecutive study. *Ugeskr Laeger.* 1987; 149(43):2908-11.
98. Ohashi Y, Horikoshi T, Sugita M, Yagishita T, Nukui H. Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2004 Mar;61(3):239-45.
99. Aguiar GB, Neto DGG, Silva JMA, Jory M, Conti MLM, Veiga JCE. - Avanços no Tratamento Endovascular dos Aneurismas da Artéria Carótida Interna Cavernosa. *J Bras Neurocirurg.* 2014; 25 (1): 46-52.

100. Cagnazzo F, Mantilla D, Rouchaud A, Brinjikji J, Lefevre PH, Dargazanli C et al. Endovascular Treatment of Very Large and Giant Intracranial Aneurysms: Comparison between Reconstructive and Deconstructive Techniques-A Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*.2018 May;39(5):852-58.
101. Kiselev R, Orlov K, Dubovoy A, Berestov V, Gorbatykh A, Kislitsin et al. Flow diversion versus parent artery occlusion with bypass in the treatment of complex intracranial aneurysms: Immediate and short-term outcomes of the randomized trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Sep; 172:183-89.
102. Arambepola PK, McEvoy SD, Bulsara KR. De novo aneurysm formation after carotid artery occlusion for cerebral aneurysms. *Skull Base*. 2010 Nov;20(6):405-8.
103. Arnaout OM, Rahme RJ, Aoun SG, Daou MR, Batjer HH, Bendok BR. De novo large fusiform posterior circulation intracranial aneurysm presenting with subarachnoid hemorrhage 7 years after therapeutic internal carotid artery occlusion: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 2012 Sep;71(3):E764-71.
104. Turfe ZA, Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes D. Endovascular coiling versus parent artery occlusion for treatment of cavernous carotid aneurysms: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2015 Apr;7(4):250-5.
105. Raymond J, Gentric JC, Darsaut TE, Iancu D, Chagnon M, Weill A et al. Flow diversion in the treatment of aneurysms: a randomized care trial and registry. *J Neurosurg*. 2017 Sep;127(3):454-62.
106. Rodney S. Paciente com aneurisma cerebral terá cirurgia custeada pelo Estado. *Jornal da Ordem* [acesso 2019 Ago 25]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/bibsmc/media/comoreferenciarecitarsegundooEstiloVancouver_2008.pdf>.

107. Strauss I, Maimon S. Silk flow diverter in the treatment of complex intracranial aneurysms: a single-center experience with 60 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Feb;158(2):247-54.
108. Zaclis J, Longo PH, Cruz OR. Intrathoracic hyperpressure in neuroradiology; results in 1) Cerebral pan-angiography and 2) Arteriography of the thoracocervical region. *J Neurosurg*. 1964 ;21:1087-94.