RONIE LEO PISKE

**Avaliação radiológica imediata, aos seis meses e aos
18 meses, do uso do copolímero etileno vinil álcool
(Onyx[®]) no tratamento endovascular de aneurismas
saculares intracranianos de colo largo**

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

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Pires Aguiar

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Piske, Ronie Leo

Avaliação radiológica imediata, aos seis meses e aos 18 meses, do uso do copolímero etileno vinil álcool (Onyx[®]) no tratamento endovascular de aneurismas saculares intracranianos de colo largo / Ronie Leo Piske. -- São Paulo, 2008.

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

Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Paulo Henrique Aguiar.

Descritores: 1.Onyx[®] 2.Aneurisma intracraniano 3.Embolização terapêutica
4.Hemorragia subaracnóide 5.Resultado de tratamento

USP/FM/SBD-018/08

DEDICATÓRIA

Para Lia,

***esposa maravilhosa e fiel companheira,
sem a qual não seria o que sou. Pelo
estímulo e incentivo para realizar esta
tese e pelo carinho que me dedica.***

Ao Rafael e Felipe,

preciosidades da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Henrique Pires Aguiar, pelo estímulo a realizar esta tese e pela orientação na elaboração da mesma.

Ao Dr. Dirceu Rodrigues, que me mostrou os caminhos da profissão médica e os conceitos da rigorosidade profissional.

Ao Dr. Sérgio Santos Lima, que com sua infinita bondade permitiu e estimulou o desenvolvimento de minha profissão.

Ao Prof. Dr. Pierre Lasjaunias, mente brilhante que me ensinou sem restrições os conceitos que norteiam a neuroradiologia vascular.

Ao Prof. Dr. Evandro de Oliveira, grande incentivador da minha profissão, com quem aprendi muito da profissão e das patologias vasculares cerebrais.

À Dra. Nair Cléa da Fonseca, excelente neurologista e grande parceira nos cuidados aos pacientes, com quem aprendi muita neurologia clínica.

Ao Prof. Dr. Renato Mendonça, grande amigo que me ensina a neuroradiologia.

Ao meu filho Rafael, pelos desenhos mostrados no texto da tese.

Ao *Departamento de Neurologia* e comissão de *Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, por me aceitar como pós graduando.

À *Secretaria de Pós Graduação da Neurologia* pela ajuda na burocracia da elaboração da tese.

Ao *Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Beneficência Portuguesa* por aprovar a realização da minha tese.

Ao *Prof. Dr. Luis Felipe Pinto Moreira*, pela elaboração da análise estatística desta tese.

À querida irmã *Pitty*, pela ajuda na correção do português.

À Secretária *Thânia Morceli* e meus colegas de trabalho, *Dra. Christiane Campos* e *Dr. Marcus Rota*, por me permitirem tempo para elaborar a tese.

Aos *Anestesiologistas, Enfermeiros, Técnicos e Funcionários* da seção de *Neuroradiologia Intervencionista da Med Imagem*, agradeço pela dedicação ao trabalho, permitindo examinar e tratar os pacientes.

Aos *meu querido pai* e aos *meus irmãos* pelo estímulo e suporte que me deram na minha formação profissional.

À *minha querida mãe*, que certamente está muito orgulhosa com este trabalho e que sei, me inspira e protege todo o tempo. Que Deus a abençoe.

Esta 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. Serviço 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, Suelly Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Diagramas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVOS	7
3	REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1	Definição e patogênese do aneurisma intracraniano	9
3.2	Classificação dos aneurismas intracranianos	11
3.3	Epidemiologia dos aneurismas intracranianos	12
3.4	História do tratamento cirúrgico dos aneurismas intracranianos	13
3.5	História do tratamento endovascular dos aneurismas intracranianos	15
3.5.1	Revisão das causas de oclusão incompleta e de recanalização com o uso de espirais GDC com técnica simples	21
3.5.2	Revisão da evolução do aneurisma residual ou recanalizado	28
3.6	História do uso de Onyx [®]	31

3.6.1	Características físicas e químicas do Onyx [®]	38
3.6.2	Angio toxicidade do DMSO	40
3.6.3	Anatomia patológica dos aneurismas tratados com Onyx [®] e com espirais GDC	42
4	MÉTODO E CASUÍSTICA	47
4.1	Crítérios de seleção dos pacientes	48
4.2	Avaliação pré-terapêutica	50
4.2.1	Angiografia por subtração digital (ASD)	50
4.2.2	Rotina pré-operatória	51
4.2.3	Medicação antiadesiva plaquetária	52
4.3	Apresentação clínica	52
4.4	Localização dos aneurismas	56
4.5	Técnica do tratamento com Onyx [®]	57
4.5.1	Materiais coadjuvantes no tratamento	69
4.6	Controles angiográficos	71
4.7	Crítérios para determinar o grau de oclusão, progressão para oclusão completa, recanalização e estabilidade da oclusão incompleta	73
4.7.1	Oclusão completa	74
4.7.2	Oclusão incompleta	77
4.7.3	Progressão para oclusão completa	84
4.7.4	Recanalização	84
4.7.5	Grau de estabilidade dos aneurismas com oclusão incompleta	88
4.8	Avaliação estatística	91
4.9	Aprovação dos Comitês de Análises de Projetos de Pesquisas	91

5	RESULTADOS	93
5.1	Resultados em todos os aneurismas	93
5.1.1	Grau de oclusão	94
5.1.2	Progressão para oclusão completa	96
5.1.3	Recanalização	97
5.1.4	Evolução dos aneurismas com oclusão incompleta	98
5.1.5	Avaliação estatística para todos os aneurismas	99
5.1.6	Avaliação estatística da recanalização	106
5.2	Resultados por tamanho dos aneurismas	108
5.2.1	Grupo A: aneurismas pequenos (maior diâmetro menor que 12 mm) – 50 aneurismas	108
5.2.2	Grupo B: aneurismas grandes (maior diâmetro variando de 12 mm até 25 mm) – 30 aneurismas	111
5.2.3	Grupo C: aneurismas gigantes (maior diâmetro acima de 25 mm) – 4 aneurismas	113
5.2.4	Avaliação estatística por grupo de aneurismas	116
5.3	Efeito de massa	118
5.4	Resultados nos pacientes que tiveram HSA	120
5.5	Complicações	121
5.5.1	Clínicas	121
5.5.2	Morfológicas	128
5.5.2.1	Oclusão da artéria oftálmica	128
5.5.2.2	Extravasamento do Onyx [®]	131
5.5.2.3	Estenose e trombose da artéria carótida interna	132

6	DISCUSSÃO	137
6.1	Comparação dos resultados desta casuística com os resultados de materiais e técnicas avançadas	145
6.1.1	Aneurismas pequenos de colo pequeno	145
6.1.2	Aneurismas pequenos de colo largo	151
6.1.3	Aneurismas grandes e gigantes	154
6.2	Comparação dos resultados desta casuística com outras usando Onyx [®]	155
7	CONCLUSÕES	166
8	ANEXOS	168
9	REFERÊNCIAS	186

LISTAS

ABREVIATURAS

3D	Reconstrução tridimensional, feita a partir de imagem obtida de angiografia digital rotacional
AAS	Ácido acetilsalicílico
ASD	Angiografia por subtração digital
CAP	Polímero acetato celulose
CAMEO	<i>Cerebral Aneurysms Multicenter European Onyx</i> ®
DMSO	Dimetil sulfóxido
EVAL	Copolímero etileno vinil álcool
EVOH	Copolímero etileno vinil álcool
et al.	e outros
GDC	<i>“Guglielmi Detachable Coil”</i> ou espiral destacável de Guglielmi
GOS	<i>“Glasgow outcome scale”</i> ou escala prognóstica de <i>“Glasgow”</i>
HH	Escala de Hunt e Hess
HSA	Hemorragia subaracnóidea
IBCA	Iso-butil 2 ciano acrilato
IC	Intervalo de confiança
ISAT	<i>“International Subarachnoid Aneurysm Trial”</i> .

ISUIA *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators*

MAVC Malformação arteriovenosa cerebral

NBCA n-butil ciano acrilato

OR *Odds Ratio* – Valores da razão de chances

p. Página

TCA Tempo de coagulação ativado

UI Unidades internacionais

DIAGRAMAS

Diagrama 1 –	Principais fatores relacionados à recanalização e à oclusão incompleta dos aneurismas intracranianos tratados por via endovascular	22
---------------------	--	-----------

FIGURAS

Figura 1 –	Representação esquemática de aneurisma de colo pequeno e de colo largo	24
Figura 1 A –	Desenho de aneurisma com colo pequeno tratado com espirais, demonstrando que essas se adaptam adequadamente no aneurisma e ocluem seu colo, por terem apoio na sua periferia (setas) sem protrair para dentro da artéria, permitindo a introdução de um grande volume de espirais no aneurisma	24
Figura 1 B –	Aneurisma de colo largo, onde ocorre tendência das espirais protraírem para a luz da artéria, permitindo a introdução de menor volume dessas, por não oferecer apoio em sua periferia. Compare a densidade das espirais neste aneurisma e no da Figura 1A	24
Figura 1 C –	Desenho de aneurisma de colo largo que recanalizou por compactação das espirais em seu fundo	24
Figura 2 –	Exemplo de Oclusão completa de aneurismas de colo pequeno tratados com espirais GDC	25
Figura 2 A –	Angiografia por subtração digital (ASD) da artéria carótida interna esquerda, mostrando aneurisma de colo pequeno da artéria comunicante anterior (seta)	25
Figura 2 B –	ASD da artéria carótida interna direita mostrando aneurisma de colo pequeno (seta) e oclusão completa do outro aneurisma	25
Figura 2 C –	ASD de controle 3 anos após o tratamento, mostrando oclusão completa dos dois aneurismas ..	25

Figura 3 –	Exemplo de oclusão incompleta de aneurisma com colo largo tratado com espirais GDC e técnica de modelagem do colo com balão	26
Figura 3 A –	ASD da artéria vertebral esquerda demonstrando aneurisma de colo largo no terço distal da artéria basilar (seta)	26
Figura 3 B –	Controle ao final do tratamento mostrando oclusão incompleta do colo e do saco aneurismático (seta)	26
Figura 3 C –	ASD de controle 6 meses após o tratamento, mostrando compactação das espirais e reabertura do colo e do aneurisma (seta)	26
Figura 4 –	Peça anatômica de aneurisma experimental de carótida comum de suíno, imediatamente após embolização com Onyx [®] , mostrando que o material ocupa quase 100% do volume do aneurisma e forma uma superfície lisa e contínua ao nível do colo	40
Figura 5 –	Fotografia mostrando epitelação do colo de aneurisma experimental tratado com Onyx [®] . Segmento de artéria suína com aneurisma experimental após 14 dias do tratamento com Onyx [®] , mostrando completa epitelação ao nível do colo .	43
Figura 6 –	Fotografia mostrando epitelação do colo de aneurisma experimental tratado com espirais GDC. Segmento arterial de aneurisma experimental 12 semanas após tratamento com espirais GDC, mostrando a fina e parcial cobertura do colo por tecido fibroso	44

Figura 7 –	Linha de endotelização do colo de aneurisma tratado com Onyx [®] . Imagem de ASD sem subtração mostrando linha radioluciente separando a massa de Onyx [®] da luz da artéria, e que corresponde à espessura do neo-endotélio (seta) ...	45
Figura 8 –	Desenho explicativo do cálculo da relação saco/colo. Dividindo-se o valor do diâmetro do aneurisma num corte paralelo ao seu colo (linha a) pelo valor do diâmetro do colo (linha b), obtém-se a relação saco / colo	49
Figura 8 A –	Aneurisma de colo pequeno	49
Figura 8 B –	Desenho explicativo do cálculo da relação saco/colo. Dividindo-se o valor do diâmetro do aneurisma num corte paralelo ao seu colo (linha a) pelo valor do diâmetro do colo (linha b), obtém-se a relação saco / colo	49
Figura 9 –	Etapas do tratamento de aneurisma intracraniano com Onyx [®]	60
Figura 9 A –	ASD com reconstrução 3D mostrando aneurisma de colo largo	60
Figura 9 B –	ASD na projeção de trabalho	60
Figura 9 C –	Teste de oclusão. Com o balão insuflado ocluindo o colo, o contraste injetado permanece sem movimento, indicando oclusão do aneurisma	60
Figura 9 D –	Primeira injeção de Onyx [®]	61
Figura 9 E –	Preenchimento progressivo do aneurisma com Onyx [®]	61
Figura 9 F –	Note que resta pequena parte do aneurisma para ser ocluída (seta).....	61

Figura 9 G –	ASD mostrando enchimento de parte do aneurisma, (seta fina) com completa modelagem da porção anterior do colo (seta larga).....	61
Figura 9 H –	Imagem com técnica de “ <i>road mapping</i> ”, na qual a massa de Onyx [®] está subtraída (estrela) e se vê em preto o Onyx [®] injetado nesta fase (seta), que ocupa o espaço restante do aneurisma	62
Figura 9 I –	Radiografia mostrando a massa homogênea do Onyx [®] ocupando todo o aneurisma, contornando o balão (setas).....	62
Figura 9 J –	ASD de controle ao final do procedimento, mostrando oclusão completa do aneurisma	62
Figura 9 L –	ASD com reconstrução 3D antes e após o tratamento, mostrando a deformidade da parede da carótida preenchida com o êmbolo (seta).....	63
Figura 9 M –	ASD com reconstrução 3D antes e após o tratamento, mostrando a deformidade da parede da carótida preenchida com o êmbolo (seta).....	63
Figura 9 N –	ASD com reconstrução 3D mostrando modelagem da artéria (setas).....	64
Figura 9 O –	ASD de controle 19 meses após o tratamento, mostrando oclusão completa do aneurisma	64
Figura 9 P –	ASD sem subtração 19 meses após o tratamento, mostrando uma imagem linear radiolúcida separando a massa de Onyx [®] da luz da artéria, correspondendo ao endotélio no colo (seta).....	65
Figura 10 –	Exemplo de reconstrução total da artéria com a ajuda de estente	71

Figura 10 A –	Aneurisma grande, de colo largo, com perda da circunferência da artéria carótida interna ao nível do colo	71
Figura 10 B –	Radiografia mostrando estente totalmente circundado por Onyx [®] , formando um novo canal arterial (setas)	71
Figura 10 C –	Radiografia mostrando estente totalmente circundado por Onyx [®] , formando um novo canal arterial (setas)	71
Figura 10 D –	ASD de controle 6 meses após o tratamento, mostrando reconstrução total da artéria carótida interna ao nível do colo e oclusão completa do aneurisma	72
Figura 11 –	Exemplo de oclusão completa de dois aneurismas .	74
Figura 11 A –	ASD com reconstrução 3D, mostrando aneurisma sacular multilobulado do segmento oftálmico da artéria carótida interna esquerda, com 23 mm em seu maior diâmetro. A seta mostra outro pequeno aneurisma na carótida interna supraclinóide	74
Figura 11 B –	Radiografia após o tratamento do aneurisma maior: a massa do Onyx [®] assume perfeitamente o formato do aneurisma, preenchendo todas as lobulações. Microcateter com balão de modelagem do colo Hyperglide [®] insuflado na artéria carótida interna (seta)	75
Figura 11 C –	ASD do controle I do aneurisma grande mostrando oclusão completa	76

Figura 11 D –	ASD de controle 11 meses após a embolização do aneurisma pequeno (controle II) e 18 meses após embolização do grande (controle III), mostrando que houve oclusão completa dos dois aneurismas ..	76
Figura 11 E –	ASD em outra projeção, confirmando oclusão completa dos dois aneurismas	77
Figura 12 –	Exemplo de aneurisma com oclusão incompleta que progrediu para oclusão completa	78
Figura 12 A –	ASD e reconstrução 3D mostrando dois aneurismas na artéria carótida interna esquerda, com lobulações	78
Figura 12 B –	ASD e reconstrução 3D mostrando dois aneurismas na artéria carótida interna esquerda, com lobulações	78
Figura 12 C –	Reconstrução 3D com vista posterior. A seta mostra que o colo envolve a carótida interna	79
Figura 12 D –	Vista virtual dos aneurismas na reconstrução 3D mostrando o colo envolvendo parte da circunferência da artéria (seta)	79
Figura 12 E –	Controle imediatamente após a embolização, mostrando oclusão completa do colo dos dois aneurismas, porém com enchimento de parte do corpo do aneurisma maior (seta)	80
Figura 12 F –	Controle 6 meses após o tratamento, mostrando progressão para oclusão completa do aneurisma grande (seta).....	80
Figura 12 G –	Outra projeção, mostrando oclusão completa do aneurisma menor	81

Figura 12 H –	ARM 18 meses após o tratamento, mostrando oclusão completa dos dois aneurismas	81
Figura 13 –	Exemplo de aneurisma com oclusão incompleta que progrediu para oclusão completa	82
Figura 13 A –	ASD da artéria carótida interna direita com aneurisma grande, de colo largo, próximo à origem da artéria coroidéia anterior e da artéria comunicante posterior	82
Figura 13 B –	Controle imediatamente após a embolização, mostrando que persiste opacificação da porção distal do colo (seta)	82
Figura 13 C –	Controle 7 meses após o tratamento, mostrando oclusão completa do aneurisma	83
Figura 13 D –	Angiografia sem subtração, mostrando linha que separa a massa de Onyx [®] da luz da artéria (seta) ..	83
Figura 14 –	Exemplo de aneurisma que sofreu recanalização. Paciente feminina de 52 anos, com história de cefaléia recente e na investigação foi feito diagnóstico de aneurisma de segmento cavernoso da artéria carótida interna esquerda, parcialmente trombosado	85
Figura 14 A –	ASD da artéria carótida interna esquerda mostrando pequeno aneurisma parcialmente trombosado. Tratada clinicamente	85
Figura 14 B –	ASD da artéria carótida interna esquerda 6 meses após, quando a paciente teve novo episódio de cefaléia e ptose palpebral esquerda, mostrando grande aumento do aneurisma	85

Figura 14 C –	Angiografia rotacional com reconstrução 3D mostra aneurisma de 22 mm, parcialmente trombosado (setas mostram parede posterior e inferior retificadas), com colo de 6,6 mm	86
Figura 14 D –	Radiografia mostrando a massa do Onyx [®] (seta larga) e o estente implantado na artéria carótida interna (setas finas)	86
Figura 14 E –	ASD após o tratamento, mostrando oclusão completa do aneurisma	87
Figura 14 F –	Primeiro controle feito após o tratamento (16 meses), mostrando recanalização do colo, em grau discreto (seta)	87
Figura 15 –	Exemplo de oclusão incompleta estável. Paciente de 45 anos, que sofreu HSA 4 anos antes do tratamento e apresenta cefaléia intensa diária	89
Figura 15 A –	ASD da artéria carótida interna esquerda mostrando aneurisma grande do segmento A 1, e pequeno de colo largo da artéria comunicante anterior, associado a MAVC de diagnóstico fortuito .	89
Figura 15 B –	Controle I mostrando oclusão incompleta do aneurisma de A 1 (seta)	89
Figura 15 C –	ASD 10 meses após o tratamento, mostrando oclusão completa do aneurisma da artéria comunicante anterior	90
Figura 15 D –	Outra projeção, mostrando que persiste oclusão incompleta e estável do aneurisma do segmento A 1 (seta)	90

Figura 16 –	Complicação do tratamento	123
Figura 16 A –	ASD da artéria carótida interna direita mostrando aneurisma de 18mm, do segmento supraclinóide	123
Figura 16 B –	Angiografia digital rotacional com reconstrução 3D mostrando colo largo do aneurisma	124
Figura 16 C –	Controle ao final da embolização, mostrando oclusão completa do aneurisma	124
Figura 16 D –	Tomografia computadorizada mostrando HSA difusa, com maior concentração na fissura Silviana direita, edema cerebral e hidrocefalia aguda	124
Figura 16 E –	Tomografia computadorizada mostrando HSA difusa, com maior concentração na fissura Silviana direita, edema cerebral e hidrocefalia aguda	124
Figura 16 F –	Retrospectivamente, havia sinais de dissecação de um ramo frontal da artéria cerebral média (seta)	125
Figura 17 –	Extravasamento do Onyx [®] e oclusão da artéria oftálmica	129
Figura 17 A –	ASD com reconstrução 3D 6 meses após tratamento de aneurisma carótido-oftálmico com espirais e técnica de remodelagem do colo, mostrando recanalização do aneurisma. A artéria oftálmica se origina do aneurisma (seta)	129
Figura 17 B –	Controle imediato após tratamento com Onyx [®] , mostrando oclusão completa do aneurisma. Sub oclusão da artéria oftálmica (seta)	129
Figura 17 C –	Onyx [®] ocluindo a porção inicial da artéria oftálmica (seta fina). Extravasamento acentuado do Onyx [®] sobre a carótida interna (setas largas)	130

Figura 17 D –	Onyx [®] reconstruindo o segmento displásico da artéria (seta larga) e extravasamento (seta fina)	130
Figura 17 E –	ASD sem subtração, mostrando recanalização da artéria oftálmica (seta larga) e epitelação sobre o Onyx [®] extravasado (seta fina)	130
Figura 17 F –	ASD de controle 18 meses após o tratamento, mostrando artéria oftálmica permeável (seta larga), oclusão completa do aneurisma, sem estenose da carótida interna (seta fina)	130
Figura 18 –	Estenose da artéria carótida interna pós embolização de dois aneurismas com Onyx [®] e de um aneurisma com estente Neuroform 3 [®] . Paciente com história familiar de HSA, com aneurismas múltiplos	133
Figura 18 A –	ASD pré embolização da artéria carótida interna direita: aneurisma bilobulado de base larga	133
Figura 18 B –	ASD da artéria carótida interna esquerda, mostrando dois aneurismas pequenos com relação saco/colo <1,5	133
Figura 18 C –	ASD da artéria carótida interna esquerda imediatamente após a embolização com Onyx [®] , mostrando oclusão completa dos dois aneurismas ..	134
Figura 18 D –	Controle sete meses após a embolização, mostrando severa estenose da carótida interna esquerda (seta)	134
Figura 18 E –	ASD sem subtração, mostrando leve extravasamento de Onyx [®] entre os aneurismas (seta fina)	134

Figura 18 F –	ASD após angioplastia simples, demonstrando regressão da estenose	134
Figura 18 G –	Controle 6 meses após angioplastia, com leve diminuição de calibre da carótida interna em relação ao diâmetro antes do tratamento	135
Figura 18 H –	ASD da artéria carótida interna direita 7 meses após colocação do estente, mostrando moderada estenose da artéria carótida interna (seta fina)	135
Figura 19 –	Reconstrução 3D com imagens virtuais do interior de aneurisma de colo largo e simulação do tratamento	140
Figura 19 A –	Reconstrução 3D da artéria carótida interna, com aneurisma de 18 mm de diâmetro e colo de 9 mm. Ao nível do colo, a artéria está bastante deformada (seta)	140
Figura 19 B –	Imagem virtual com corte do corpo do aneurisma e visão virtual a partir do fundo para a artéria. A seta fina mostra a artéria normal e a seta larga a perda de sua circunferência ao nível do colo	141
Figura 19 C –	Imagem virtual com corte perpendicular à artéria, mostrando a artéria normal (seta fina) e ao nível do colo (seta larga)	141
Figura 19 D –	Imagem virtual com as paredes do aneurisma e da artéria transparentes, mostrando estente ou balão cruzando o colo em cor amarela (setas finas). O aneurisma, em azul, envolve o estente ou balão (seta larga)	142

Figura 19 E – Imagem virtual transparente do interior do aneurisma, mostrando que há necessidade de se ocluir o espaço ao redor do balão ou do estente (seta larga) para reconstruir a artéria. As setas finas mostram por transparência a artéria normal fora do aneurisma **143**

GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Percentual de oclusão completa de todos os aneurismas, calculado pelo método de Kaplan-Meier. Os números indicam os pacientes em avaliação a cada momento	101
Gráfico 2 –	Análise univariada e multivariada dos fatores relacionados à oclusão completa imediata. Valores da razão de chances calculados com IC de 95%	102
Gráfico 3 –	Probabilidade de oclusão completa dos aneurismas no controle I. Valores de probabilidade calculados por meio da regressão logística com os coeficientes determinados na análise univariada e multivariada .	103
Gráfico 4 –	Análise univariada e multivariada dos fatores preditivos de oclusão completa tardia. Valores da razão de chances calculados com IC de 95%	104
Gráfico 5 –	Percentual cumulativo de oclusão completa para aneurismas com colo de até 4 mm e com mais de 4 mm, calculado pelo método de Kaplan-Meier. Valor de p calculado pelo método de <i>Log-rank</i> na comparação das curvas	106
Gráfico 6 –	Percentual de livre recanalização dos aneurismas nos estudos angiográficos. Foram considerados apenas os pacientes que tiveram oclusão completa do aneurisma no controle imediato após a embolização. Os números indicam os pacientes em risco a cada momento	108
Gráfico 7 –	Percentual cumulativo de oclusão completa para os grupos A, B e C, calculados pelo método de Kaplan-Meier. Valor de p calculado pelo método de <i>Log-rank</i> na comparação de curvas. Grupo A: linha azul; Grupo B: linha vermelha; Grupo C: linha verde	118

SIGLAS

CA Califórnia

FL Flórida

IN Indiana

SÍMBOLOS

cc	Centímetro cúbico
cm	Centímetro
cP	Centipoise
F	French
mm	Milímetro
mol%	Mol por cento
%	Por cento
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a
=	Igual a

TABELAS

Tabela 1 –	Apresentação clínica dos pacientes tratados	53
Tabela 2 –	Localização dos aneurismas tratados	56
Tabela 3 –	Resultados para todos os aneurismas nos controles I e II, especificando progressão para oclusão completa	95
Tabela 4 –	Resultados do grau de oclusão para todos os aneurismas nos controles I, II e III	96
Tabela 5 –	Percentual cumulativo de oclusão completa para todos os aneurismas, pelo método de Kaplan-Meier	100
Tabela 6 –	Percentual de oclusão completa quanto ao colo (método de Kaplan-Meier)	105
Tabela 7 –	Percentual cumulativo de recanalização nos estudos angiográficos pelo método de Kaplan-Meier	107
Tabela 8 –	Resultados dos controles I e II para os aneurismas do grupo A, especificando progressão para oclusão completa	109
Tabela 9 –	Resultados do grau de oclusão dos aneurismas do grupo A, nos controles I, II e III	111
Tabela 10 –	Resultados dos controles I e II para os aneurismas do grupo B, especificando progressão para oclusão completa	112

Tabela 11 –	Resultados do grau de oclusão dos aneurismas do grupo B nos controles I, II e III	113
Tabela 12 –	Resultados do grau de oclusão dos aneurismas do grupo C nos controles I e II	114
Tabela 13 –	Resultados obtidos em todos os aneurismas e, separadamente, para os aneurismas dos grupos A, B e C	115
Tabela 14 –	Percentual de oclusão completa para os grupos A, B e C calculados pelo método de Kaplan-Meier	117
Tabela 15 –	Resumo das complicações clínicas definitivas. Isquemia – representa isquemia hemodinâmica (por baixa perfusão)	127
Tabela 16 –	Resultados de materiais e técnicas avançadas no tratamento endovascular de aneurismas intracranianos	146
Tabela 17 –	Resultados de materiais e técnicas avançadas no tratamento endovascular de aneurismas intracranianos de colo largo	151
Tabela 18 –	Comparação dos resultados da presente casuística com os de outros autores, usando Onyx [®] no tratamento de aneurismas intracranianos	156

RESUMO

Piske RL. *Avaliação radiológica imediata, aos 6 meses e aos 18 meses, do uso do copolímero etileno vinil álcool (Onyx[®]) no tratamento endovascular de aneurismas saculares intracranianos de colo largo* (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2008; 205p.

Introdução: A alta incidência de oclusão incompleta e recanalização dos aneurismas intracranianos de colo largo tratados por via endovascular levaram ao desenvolvimento de novas técnicas, entre elas o uso do Onyx[®].

Objetivos: avaliar a eficiência do agente embólico líquido Onyx[®] em produzir oclusão completa dos aneurismas intracranianos de colo largo e avaliar a estabilidade do tratamento aos 6 meses e aos 18 meses, por meio de controles angiográficos. **Casuística e métodos:** Esta tese foi realizada na Seção de Neuroradiologia Intervencionista da Med Imagem, do Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo, através da revisão de dados clínicos e radiológicos de 69 pacientes tratados pelo autor, com 84 aneurismas intracranianos de colo largo no período de julho de 2002 a fevereiro de 2006. Dez pacientes eram do sexo masculino e 59 do sexo feminino, com idade variando de 24 anos a 86 anos (mediana de 52 anos). Todos os aneurismas tinham origem lateral à artéria e apresentavam pelo menos um dos critérios usados para definir colo largo – colo maior que 4 mm de diâmetro e relação saco/colo menor que 1,5. Cinquenta aneurismas eram pequenos, 30 grandes e quatro gigantes (diâmetro máximo menor que 12mm, de 12mm a 25mm e maiores que 25mm, respectivamente). As apresentações clínicas mais comuns foram: achado incidental em 34 pacientes, pós-hemorragia sub aracnóide e recanalização após tratamento com espirais destacáveis em 10. A maioria dos aneurismas era da artéria carótida interna (76 aneurismas). Controles angiográficos foram feitos ao final, aos seis meses e aos 18 meses do tratamento (controles I, II e III respectivamente), sendo analisados principalmente o grau de oclusão (completa ou incompleta), incidência de recanalização e complicações clínicas. Avaliação estatística foi feita pelo método de Kaplan-Meier para o percentual cumulativo de oclusão completa

e percentual de recanalização e análise univariada e multivariada dos fatores preditivos de oclusão total imediata e tardia através de regressão logística. **Resultados:** O índice de oclusão completa foi de 65,5%, 84,6% e de 90,3% para todos os aneurismas, nos controles I, II e III respectivamente. Estes índices foram de 74%, 95,1% e de 95,2% para os aneurismas pequenos e de 53,3%, 70% e de 80% para os aneurismas grandes nos controles I, II e III respectivamente. Oclusão completa ocorreu em 50% dos aneurismas gigantes nos controles I e II, sem haver controle III neste grupo. Recanalização ocorreu em 3 aneurismas (4,6%). O percentual cumulativo de oclusão completa foi de 97,63% (IC de 95% variando de 95,27 a 100) para os aneurismas pequenos aos 9 meses e de 83,86% (IC de 95% variando de 67,73 a 100) para os aneurismas grandes aos 21 meses. Três pacientes faleceram (4,3%), havendo relação com o procedimento em dois (2,9%). Morbidade permanente ocorreu em cinco pacientes (7,2%), sendo incapacitante em um (1,4%). **Conclusões:** 1. O uso do Onyx[®] foi eficiente na oclusão completa dos aneurismas intracranianos de colo largo. 2. O tratamento foi estável nos controles angiográficos aos 6 meses e aos 18 meses.

Descritores: 1.Onyx[®] 2.Aneurisma intracraniano 3.Embolização terapêutica 4.Hemorragia subaracnóidea. 5.Resultado de tratamento.

SUMMARY

Piske RL. *Radiological evaluation on immediate, 6 and 18 month control on the use of Onyx[®] in the endovascular treatment of wide neck intracranial aneurysms* (thesis). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 205p.

Introduction: The high rate of incomplete occlusion and intracranial large neck aneurysms recanalization lead to the development of new techniques, including the use of Onyx[®]. **Purpose:** to evaluate the efficacy of the liquid embolic system Onyx[®] to produce complete occlusion of the intracranial large neck aneurysms and evaluates the stability of the treatment at 6 month and 18 month angiographic control. **Materials and Methods:** this thesis has been performed at Section of Interventional Neuroradiology of Med Imagem, at the Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo, based on a review of clinical and radiological records of 69 patients treated by the author, harboring 84 large neck intracranial aneurysms between July 2002 and February 2006. Ten patients were male and 59 female, with age ranging from 24 to 86 years old. All aneurysms were lateral to the parent vessel and were wide neck (neck > 4 mm and/or dome to neck ratio < 1.5). Fifty aneurysms were small (<12 mm), 30 were large (12 to 25 mm) and 4 were giant (> 25 mm). Thirty four aneurysms were incidental, 10 were ruptured and 10 were recanalized after coil treatment and the majority was located in the internal carotid artery (76). Angiographic follow-up was done at the end of the procedure, at six month and at 18 month (controls I, II and III respectively), analyzing the rate of complete occlusion, recanalization and clinical complication. Statistically analysis were done by Kaplan-Meier method for cumulative percentage of complete aneurysm occlusion and for recanalization, and univariate and multivariate analysis of predictive factors of immediate and late complete occlusion through logistic regression. **Results:** Complete aneurysm occlusion was achieved in 65.5% on immediate control, in 84.6% at 6 month, and in 90.3% at 18 month follow-up periods for all aneurysms. This rate was 74%, 95.1% and 95.2% for small and 53.3%, 70% and 80% for large

aneurysms at the same follow-up periods. In the giant aneurysm group, two had complete and stable occlusion at six month follow-up angiography. Recanalization was seen in three aneurysms (4,6%). Kaplan Meyer's cumulative percentage of complete aneurysm occlusion was 97.63% (CI 95% ranging from 95,27 to 100) for small aneurysms at 9 months and 83.86% (CI 95% ranging from 67,73 to 100) for large aneurysms at 21 months. There were three deaths (4,3%), two procedure-related (2.9%). Overall morbidity was 7.2%, being disabling in one (1,4%). **Conclusions:** 1. The use of Onyx was efficient in the complete occlusion of wide neck intracranial aneurysms. 2. The treatment was stable at 6 month and 18 month angiographic controls.

Descriptors: 1.Onyx [®] 2.Intracranial aneurysm 3.Therapeutic embolization 4.Subarachnoid hemorrhage 5.Treatment outcome.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O aneurisma sacular intracraniano é uma dilatação focal anormal que ocorre nas artérias intracranianas, sendo a forma de manifestação clínica mais comum a hemorragia subaracnóide (HSA) que apresenta alta taxa de morbi-mortalidade. Aproximadamente 66% dos pacientes com aneurisma intracraniano roto evolui a óbito ou apresenta seqüela neurológica incapacitante. Sua prevalência na população geral é de 1,5% a 8% e a incidência estimada de ruptura é de um caso por 10.000 pessoas por ano ^(1, 2).

O tratamento cirúrgico dessas lesões evolui com a introdução e desenvolvimento dos clampes nos anos 40 e 50 e sofre avanço enorme quando da introdução do microscópio nos anos 60, convertendo-se na técnica padrão para o tratamento dos aneurismas intracranianos^(3, 4).

A introdução das espirais destacáveis de platina por Guido Guglielmi *et al.* ^(5, 6) em 1991, chamadas GDC (*"Guglielmi Detachable Coils"* - Boston Scientific, Freemont, CA), para tratamento endovascular de aneurismas intracranianos, significa um progresso enorme no manuseio endovascular dessas lesões. A publicação do estudo ISAT (*"International Subarachnoid*

Aneurysm Trial)⁽⁷⁾ em outubro de 2002 demonstra diminuição dos riscos absoluto e relativo estaticamente significativa no tratamento endovascular em relação ao tratamento cirúrgico, e torna-se um fator importante na aceitação do método endovascular como opção a cirurgia, sendo esse tratamento atualmente amplamente difundido e aceito como arsenal terapêutico para a maioria dos aneurismas^(3, 4, 8 - 13).

A ocorrência de oclusão incompleta e de posterior recanalização é observada em alguns aneurismas intracranianos tratados com espirais destacáveis GDC desde os primeiros trabalhos publicados^(14 - 19) e confirmados posteriormente nas primeiras grandes séries publicadas, com seguimento por longo tempo^(20, 21). Essa ocorrência torna-se um fator preocupante e limitante para a indicação do tratamento endovascular com esses tipos de espirais em alguns aneurismas, principalmente devido ao risco maior de hemorragia a que está associada^(7, 13, 22 - 27).

Os primeiros fatores observados e relacionados à dificuldade de oclusão completa e à recanalização dos aneurismas intracranianos tratados com espirais destacáveis do tipo GDC, são o diâmetro do colo acima de 4 mm^(14, 17) e a morfologia dos aneurismas quando apresentam uma relação saco/colo – relação entre o diâmetro do aneurisma medido paralelamente ao colo e o diâmetro do colo – menor que 1,5⁽²⁸⁾. Esses aneurismas foram classificados como sendo de colo largo^(14, 28, 29). A morfologia dos aneurismas de colo largo dificulta a introdução de uma quantidade adequada de espirais no seu interior, por falta de um suporte mecânico ao nível do colo para dar-lhes fixação dentro do saco aneurismático, passando

a existir o risco de sua protrusão para a luz da artéria ou migração distal, permitindo somente uma oclusão parcial ou levando a recanalização posterior.

Além disso, foi verificada a mesma dificuldade em aneurismas grandes, gigantes, fusiformes e naqueles com grande distorção da artéria ao nível do colo, pois esse também é largo, no qual o impacto do fluxo sanguíneo e a baixa reação de epitelização no colo levam à compactação das espirais no fundo do aneurisma com a conseqüente recanalização ^(15, 16, 18, 19, 25, 30 – 35).

A dificuldade em ocluir estes aneurismas com espirais GDC usando técnica simples, como um só microcateter, leva ao desenvolvimento de novos materiais [espirais tridimensionais, macias, de suporte ao colo (Trispan[®] - *Boston Scientific, Freemont, CA*), cobertas com drogas, com fibras ou com gel] e técnicas, (balão para modelagem do colo e uso de estentes), no intuito de melhorar os resultados do tratamento endovascular ^(28, 36 – 49).

Entre estes materiais e técnicas, chamados de técnicas avançadas, surge o copolímero etinil vinil álcool (“EVOH”), comercialmente chamado de Onyx[®] [*Liquid Embolic System* – *Micro Therapeutics Inc. (MTI) – Irvine, CA*] como agente líquido que solidifica em contato com o sangue, formando uma massa esponjosa que apresenta a vantagem de atingir três fatores relacionados ao insucesso do tratamento dos aneurismas com espirais regulares. É um produto que preenche 100% ou quase 100% do volume do aneurisma, não permitindo compactação; é usado com técnica reconstrutiva

de modelagem do colo e induz reação de neo-epitelização mais intensa ao nível do colo em relação às espirais destacáveis ^(34, 50). Devido a essas características, o uso desse material foi introduzido no serviço do hospital onde a pesquisa foi realizada, para o tratamento de aneurismas com colo largo, que passa a ser o objeto deste trabalho.

O primeiro trabalho clínico com esse material, publicado em 2002 por Mawad *et al.* ⁽⁵¹⁾, mostra excelentes resultados no tratamento de aneurismas gigantes. Posteriormente outros trabalhos são publicados, mostrando resultados superiores aos das espirais regulares no tratamento de aneurismas grandes e pequenos ^(52 – 55).

A presente tese é uma análise do resultado angiográfico imediato, aos 6 meses e aos 18 meses, do tratamento endovascular com Onyx[®] de 69 pacientes com 84 aneurismas saculares intracranianos. Todos os aneurismas incluídos no trabalho têm formato desfavorável (colo largo) ao tratamento endovascular com espirais destacáveis GDC com técnica simples, formando uma série homogênea com as mesmas características.

Todos os pacientes foram tratados pelo autor no setor de Neuroradiologia Vascular Diagnóstica e Terapêutica da Med Imagem, no Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência, de São Paulo no período de julho de 2002 a fevereiro de 2006. Esta é a maior casuística brasileira e a segunda maior casuística mundial publicada para este tipo de tratamento, que se tem conhecimento.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos são:

- Avaliar a eficiência do tratamento endovascular com o copolímero etileno vinil álcool (Onyx[®]) em produzir oclusão completa dos aneurismas intracranianos de colo largo.

- Avaliar a estabilidade do tratamento aos seis meses e aos 18 meses, por meio de controles angiográficos.

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição e patogênese do aneurisma intracraniano

A palavra aneurisma se origina do grego, em que *ana* (aumentar) e *euros* (alargar) quando unidas significam “esticar-se”. Essa derivação origina-se da palavra grega *aneurysnein* (dilatar) e subsequenteiramente denominada de “aneurisma”. Galeno é considerado como o primeiro a ter usado este termo em referência ao alargamento de uma artéria ⁽⁵⁶⁾.

O aneurisma intracraniano é uma dilatação arterial focal, ocorrendo em geral na bifurcação das grandes artérias do espaço subaracnóide da base do crânio, no polígono de Willis e na convexidade da curvatura das artérias. Os principais achados histológicos nos aneurismas são ausência ou fragmentação da lâmina elástica interna, diminuição ou terminação abrupta da camada muscular média no colo do aneurisma, camada endotelial deficiente na luz do aneurisma e alterações ateroscleróticas na artéria junto ao colo ⁽⁵⁷⁾. Essas diferenças morfológicas e histopatológicas entre os aneurismas intracranianos e as artérias cerebrais normais formam a base da

maioria das hipóteses para explicar a formação, crescimento e ruptura dos aneurismas intracranianos. Pouco é conhecido a respeito da sua causa, mas existem evidências que hipertensão arterial e hábito de fumar possam ter um papel importante na formação ^(1, 57). Fatores congênitos ou adquiridos são sugeridos por muitos autores, incluindo processo hormonal, imune e infeccioso. Atualmente também é aceito que os aneurismas intracranianos não têm origem congênita, mas uma desordem congênita que afeta a arquitetura da parede do vaso e predispõe a sua formação ^(2, 57).

Determinadas doenças hereditárias, algumas cursando com alteração do tecido conjuntivo, estão associadas a aneurismas intracranianos, cursando com alteração do tecido conjuntivo, tais como: doença renal policística, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, síndrome de Marfan, neurofibromatose tipo 1 e deficiência de α 1antitripsina. Outras doenças não relacionadas ao tecido conjuntivo também têm maior incidência de aneurisma intracraniano, como coarctação da aorta, displasia fibromuscular, doença de moya-moya e malformações arteriovenosas (MAV).

A apresentação clínica mais comum dos aneurismas intracranianos é a ruptura e HSA. Hematoma intraparenquimatoso também pode ocorrer e mais raramente, hematoma intra e extradural. Outras formas de apresentação são por sintomas secundários ao efeito de massa, com compressão de nervos cranianos e do tecido cerebral e mais raramente por fenômenos embólicos.

3.2 Classificação dos aneurismas intracranianos

Existem diversas formas de classificação dos aneurismas intracranianos, que levam em consideração como principais fatores seu formato, localização, número, tamanho e forma de apresentação. Quanto ao formato, pode ser sacular, fusiforme, dissecante, traumático ou infeccioso. Em relação à localização, podem ser da circulação anterior ou da posterior, referindo-se à sua situação nos ramos da carótida interna ou no sistema vertebrobasilar respectivamente, intradurais e extradurais ou intracavernosos. Ainda quanto à localização podem ser chamados de aneurisma em espelho. Podem ser único ou múltiplo quanto ao número. Podem ser rotos, não rotos ou sintomáticos quanto à forma de apresentação. Os sintomáticos são os que se apresentam clinicamente com efeito de massa, produzindo sintomas diferentes conforme a localização. Existem várias classificações em relação ao tamanho, com os grupos variando entre diferentes intervalos de comprimento de maior diâmetro do saco aneurismático. Na presente tese foi adotada a classificação quanto ao tamanho em três grupos, sendo chamados de pequenos os aneurismas com o maior diâmetro inferior a 12 mm, como grandes aqueles que variam de 12 mm a 25 mm e gigantes os que têm maior diâmetro superior a 25 mm⁽⁵⁷⁾.

3.3 Epidemiologia dos aneurismas intracranianos

Aneurisma intracraniano é uma lesão comum, havendo prevalência que oscila entre 1% e 5% na população adulta em estudos de autópsia. A incidência estimada de HSA por ruptura de aneurisma intracraniano nos Estados Unidos é de um evento para cada 10.000 pessoas por ano, com pico máximo na faixa etária de 50 aos 60 anos ⁽¹⁾.

Em 2002 Weir ⁽⁵⁸⁾ cita uma revisão de seis casuísticas de autópsias, totalizando 20.066 casos, na qual a prevalência de aneurisma intracraniano é de 2,7%, variando de 1,7% a 7,6%. A prevalência média de ruptura é de 1,6%, variando de 1,1% a 3,4%, e de aneurisma não roto de 1,1%, variando de 0,6% a 4,2%. O diâmetro máximo médio dos aneurismas rotos é de 9,5 mm e o dos não rotos de 4,5 mm. Se a prevalência de aneurisma não roto é de 0,5% e a incidência de HSA é de 1 caso por 10.000 habitantes ao ano, então o risco anual mínimo de ruptura de um aneurisma não roto é de 2%. A mortalidade estimada após HSA é de 45% a 60%, sendo que em 10% a 20% dos casos a morte é imediata e a incidência de morbidade é de 20 a 30%. As mulheres são afetadas 1,5 a 2 vezes mais comumente que os homens, talvez devido à influência hormonal ^(1, 58).

Em estudos forenses de morte súbita, 2% a 5% das autópsias mostram HSA por ruptura de aneurisma e que metade das mortes ocorrem entre a idade de 50 e 80 anos, com relação homem/mulher de 2:3 ⁽⁵⁸⁾.

Os aneurismas que se apresentam clinicamente tendo efeito de massa têm um risco de ruptura de 6% ao ano ⁽¹⁾. Os que se apresentam com HSA tendem a re-sangrar, fenômeno esse que ocorre em 2% a 4% dentro das primeiras 24 horas e aproximadamente em 15% a 20% dentro das primeiras duas semanas após o primeiro sangramento ⁽¹⁾.

O estudo ISUIA (*“International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators”*) ⁽²⁶⁾ em 2003, sobre aneurismas não rotos, demonstra uma incidência de HSA variando conforme o tamanho do aneurisma, sendo de 0% para aneurismas menores que 7 mm presentes na circulação anterior (artérias carótida interna e cerebrais anterior e média), aumentando para 2,6%, 14,5% e 40% para os aneurismas entre 7 e 12 mm, 13 a 24 mm e maiores que 25 mm respectivamente. Para os aneurismas da artéria comunicante posterior ou do sistema vertebrobasilar, a incidência de HSA é de 2,5%, 14,5%, 18,4% e 50% respectivamente para os mesmos tamanhos.

3.4 História do tratamento cirúrgico dos aneurismas intracranianos

O tratamento cirúrgico dos aneurismas intracranianos evolui de uma abordagem indireta, com ligadura da artéria carótida comum ou interna, à distância do aneurisma, passa a uma abordagem direta, com exclusão da circulação do segmento arterial com aneurisma por meio de ligadura ou

coagulação da artéria proximal, ou proximal e distalmente ao mesmo (*“trapping”*), ou cobrindo o aneurisma com diferentes materiais (*“wrapping”*) e chega finalmente a clampagem direta da lesão ⁽³⁾.

A primeira ligadura da artéria carótida interna com sucesso, para tratar um aneurisma, é descrita por Hamby e Gardner em 1932 ⁽⁵⁹⁾.

A primeira cirurgia intracraniana direta para um aneurisma é realizada por Norman Dott ⁽⁶⁰⁾ em 1931, cobrindo o aneurisma com músculo.

Em 1935 Walter Dandy ⁽⁶¹⁾ faz a primeira ligadura da artéria carótida interna supraclínóide para tratamento de fístula carotido-cavernosa, com um clampe de prata de Cushing. Em 1937 esse neurocirurgião realizou a primeira clampagem de um aneurisma intracraniano ⁽⁶²⁾.

Em 1966 Pool e Colton ⁽⁶³⁾ introduzem o uso do microscópio em uma cirurgia para aneurisma cerebral.

A partir da década de 1970 Yasargil ⁽⁶⁴⁾ introduz novas vias de acesso para o tratamento dos aneurismas intracranianos, enfatizando a importância da anatomia das cisternas e da anatomia micro vascular, que são usadas até hoje.

3.5 História do tratamento endovascular dos aneurismas intracranianos

A primeira angiografia cerebral, realizada por Egas Moniz ⁽⁶⁵⁾ em 1927 é um marco histórico para o desenvolvimento de técnicas de tratamento endovascular das patologias da cabeça e pescoço.

Outro desenvolvimento importante é dado por Seldinger em 1953, ⁽⁶⁶⁾ descrevendo a punção percutânea para introduzir um cateter na artéria, sem necessitar cirurgia.

As primeiras técnicas de tratamento endossacular de aneurismas intracranianos são técnicas transvasculares com punção da parede do aneurisma ou da artéria próxima ao colo, por via cirúrgica, ocluindo o saco com diferentes materiais – fios metálicos, pêlo de animais, algodão, seda ⁽³⁾. Corrente elétrica aplicada ao colo do aneurisma por agulhas metálicas é usada nas décadas de 1960 e 70 por Mullan ⁽⁶⁷⁾, para provocar a sua trombose, mostrando ser uma forma de ocluir o aneurisma.

Luessenhop e Spence ⁽⁶⁸⁾ em 1960 fazem a primeira embolização de malformação arteriovenosa cerebral (MAVC) com esferas de metil metacrilato.

Kerber ^(69, 70) em 1975 e 1976 desenvolve um cateter de silicone com um balão perfurado ligado à sua extremidade, que era dirigido pelo fluxo, para tratamento de malformações arteriovenosas, usando pela primeira vez o êmbolo isobutil 2 ciano acrilato (IBCA) em humanos.

Em 1974 Serbinenko ⁽⁷¹⁾ descreve o tratamento de diversas lesões vasculares em 300 pacientes, usando cateterismo seletivo com balões que podem ser destacados e são preenchidos com silicone líquido que solidifica. Publica nesse ano, na literatura ocidental, seu trabalho que começa em 1963 com balões para explorar a circulação intracraniana.

Picard *et al.* ⁽⁷²⁾ publicam em 1974, trabalho sobre o tratamento endovascular de fístulas carótido-cavernosas com balões.

Berenstein *et al.* ⁽⁷³⁾ em 1984 relatam a investigação funcional com balões não destacáveis de dupla luz, descrevendo o primeiro teste de oclusão da artéria carótida interna, artérias vertebrais e artéria cerebelar pósterio-inferior baseado em critérios clínicos e angiográficos.

Em 1984, Pelz *et al.* ⁽⁷⁴⁾ descrevem manobras de compressão para verificar permeabilidade do polígono de Willis em 71 pacientes com aneurisma gigante vertebrobasilar. Correlacionam o diâmetro das artérias comunicantes posteriores com o sucesso da oclusão cirúrgica do sistema vertebrobasilar.

Braun *et al.* ⁽⁷⁵⁾ em 1985, reportam o primeiro uso de espirais não destacáveis em dois pacientes para ocluir a artéria carótida interna com a finalidade de tratar um aneurisma intracavernoso e outro de segmento cervical.

Em 1987 Aymard *et al.* ⁽⁷⁶⁾ publicam trabalho sobre aneurismas gigantes tratados com balões destacáveis preenchidos com silicone.

Fox *et al.* ⁽⁷⁷⁾ relatam em 1987 uma série de 68 pacientes tratados com oclusão arterial com balões destacáveis, após teste de oclusão, com sucesso em 65 casos de aneurismas não cirúrgicos da carótida interna e do sistema vertebrobasilar.

Schucart *et al.* ⁽⁷⁸⁾ em 1990 publicam artigo sobre oclusão endovascular transoperatória de artérias para auxílio à clampagem cirúrgica de aneurismas gigantes.

A partir de 1987, várias publicações são feitas sobre o tratamento de aneurismas cerebrais por oclusão do saco aneurismático e/ou da artéria portadora com balões destacáveis de látex ou silicone preenchidos com silicone ou metacrilato ^(78 - 83). O índice de complicações da técnica se demonstra muito alto, com oclusão incompleta, recanalização e ressangramento, o que também é verificado em aneurismas experimentais ^(84 - 88).

Em 1990 e 1993, Graves *et al.* ^(89, 90) usam espirais com fibras de seda para potencializar trombose, com muitas complicações.

Em 1991 Guglielmi *et al.* ^(5, 6) introduzem as espirais de platina GDC, desenvolvidas na Universidade da Califórnia em Los Angeles, testadas em aneurismas experimentais em suínos desde fevereiro de 1989 e publicam os primeiros resultados em humanos. O primeiro uso em humano dessa espiral, em fevereiro de 1990 é para tratar uma fístula carotido-cavernosa cujo tratamento com balão não teve sucesso. O primeiro aneurisma cerebral no homem foi tratado com essa espiral em março de 1990.

Essa técnica representa o nascimento de uma nova era no tratamento endovascular dos aneurismas cerebrais, com um aumento rápido e progressivo do número de pacientes tratados. A vantagem do sistema GDC é que a espiral pode ser retirada do aneurisma se seu posicionamento ou tamanho não é adequado e ser destacada quando se desejar. Sua indicação inicial é para aneurismas rotos de alto risco cirúrgico, principalmente aqueles do sistema vertebrobasilar ^(17, 91, 92). Com os bons resultados obtidos nas primeiras séries publicadas e nas seguintes ^(25, 91, 93), fica evidente que o método oferece um tratamento com menor morbi-mortalidade em relação às espirais de destacamento livre, aos balões e ao tratamento cirúrgico, e logo as indicações se ampliam e passam a ser mais ou menos extensas conforme a experiência do serviço ^(11, 18, 94, 95). A confirmação da efetividade do tratamento está representada pelo grande número de casos relatados e com o seguimento longo dos pacientes, além da baixa morbi-mortalidade e baixo índice de ressangramento nos aneurismas rotos ^(20, 21, 38, 94, 95).

No entanto, desde os primeiros casos observam-se dificuldades em se ocluir completamente os aneurismas de colo largo ou os aneurismas grandes e gigantes ^(14 - 21). Tal fato leva ao desenvolvimento de novas espirais, como espirais tridimensionais, espirais mais macias e com diferentes formatos, espirais recobertas com drogas, com fibras, proteínas, íons ou com gel, bem como técnicas melhoradas de tratamento, como o auxílio de balões de modelagem de colo (*“remodelling technique”*) e diferentes tipos de estentes ^(8, 28, 36 - 45, 47, 49, 96 - 114).

As principais características destes materiais e técnicas são:

- **Espiraís tridimensionais *Micrus***. (*Micrus Corporation, Sunnyvale, CA*). Possuem formato de um bloco quadrado (as que são tridimensionais) e espirais circulares bastante macias.
- **Espiraís *Matrix*®**. (*Boston Scientific, Fremont, CA*). São espirais revestidas com ácido poliglicólico-polilático (70% do volume da espiral), que é um polímero bioabsorvível, introduzido na espiral com o objetivo de estimular e acelerar a organização do trombo e fibrose intra-aneurismática. Mais recentemente outras espirais revestidas com essa droga foram introduzidas, como *Cerecyte* (*Cordis Corp, Miami Lakes, FL*) e *Nexus* (*Microtherapeutics Incorp – MTI – Irvine, CA*).
- **Espiraís *Hydrocoil*®**. (*Microvention, Aliso Viejo, CA*), São espirais revestidas com gel que se expande ao redor do corpo metálica após hidratação, levando à oclusão de maior volume do saco aneurismático.
- **Modelagem de colo**. É uma técnica em que se usam dois microcateteres, um deles com um balão maleável que é insuflado na artéria cobrindo o colo do aneurisma. O balão insuflado evita que a

espiral protraia para a luz da artéria, permitindo a introdução de uma maior quantidade de espirais no saco aneurismático, além de modelar o colo e reconstruir a parede da artéria.

- **Estente Neuroform[®]** (*Boston Scientific, Fremont, CA*). É um estente auto-expansível desenhado para uso intracraniano. Colocado na artéria cobrindo o colo do aneurisma, tem o objetivo de evitar que as espirais saiam de dentro do aneurisma.
- **Estente Leo** (*Balt, Montmorency, França*). É um estente auto-expansível, desenhado para uso intracraniano, usado com o mesmo objetivo que o anterior.

Paralelamente a este desenvolvimento são introduzidos clinicamente agentes embólicos líquidos, entre eles o Onyx[®], com a mesma finalidade ^(9, 51, 115 – 118).

Além desses materiais, a tecnologia se desenvolve em relação aos microcateteres e microguias, mais suaves e menos traumáticos, bem como nos aparelhos de angiografia, inicialmente surgindo a subtração digital e mais recentemente “*softwares*” para angiografia rotacional e reconstrução tridimensional, imagens intraluminares virtuais, que permitem melhor

entendimento da anatomia do aneurisma e suas relações com as artérias vizinhas ⁽⁴⁾.

Ainda existem dificuldades para o tratamento de certos aneurismas e a respeito da durabilidade do tratamento, havendo ainda um campo amplo para desenvolvimento de novas técnicas, assumindo nesse sentido um papel importante a biotecnologia, em desenvolver materiais com substâncias que auxiliem no reparo e modelagem da parede do vaso e no orifício do aneurisma ^(3, 4, 8 - 10).

3.5.1 Revisão das causas de oclusão incompleta e de recanalização com o uso de espirais GDC com técnica simples

A técnica endovascular mais simples de tratamento dos aneurismas intracranianos é a que utiliza somente um microcateter, sem outro sistema de suporte ou de proteção ao nível do colo. Desde a experiência inicial com esta técnica são identificados fatores que estão relacionados a um menor sucesso na oclusão completa do aneurisma e maior índice de recanalização. Entre eles é possível destacar a presença de trombos no saco aneurismático, formato e tamanho do aneurisma (grandes e gigantes), extensão do colo, tratamento na fase aguda, grande alteração da artéria junto ao colo perdendo sua circunferência e o tratamento parcial inicial, entre

outros^(16, 17, 19, 20). Fatores físicos e biológicos são importantes, como a quantidade de espirais inseridas no interior do saco aneurismático e a baixa reação de neo-endotelização induzida pelas espirais de platina, além de fatores hemodinâmicos, como o estresse causado pelo fluxo arterial no aneurisma^(16, 39, 50). O Diagrama 1 resume os fatores relacionados à recanalização e à oclusão incompleta.

Diagrama 1 – Principais fatores relacionados à recanalização e à oclusão incompleta dos aneurismas intracranianos tratados por via endovascular

Zubillaga *et al.* ⁽¹⁴⁾ em 1994 mostram oclusão completa em 15,7% dos aneurismas com colo > 4 mm e em 85% dos aneurismas com colo de até 4 mm, tratados com espirais GDC regulares. Os aneurismas com colo > 4 mm e relação saco/colo menor que 1,5 passam a ser classificados como aneurismas de colo largo, devido à dificuldade em sua oclusão completa.

Moret *et al.* ⁽²⁸⁾ em 1997 relatam oclusão completa em 50% dos aneurismas com relação saco/colo < 1,5 e de 94% nos casos em que essa relação é > 1,5. Quando essa relação é igual a um, o índice de oclusão completa é de 27%, de acordo com a casuística publicada por Cognard *et al.* ⁽¹¹⁹⁾ em 1999.

Esses fatores estão correlacionados e interagem, pois quanto maior o aneurisma, maior será o seu colo e também mais difícil o seu tratamento endovascular completo e duradouro. O colo pequeno (Figuras 1 A e 2) permite que as espirais, que são esféricas, se acomodem no interior do aneurisma, cubram toda a extensão do colo, se sustentando em sua periferia, permitindo que se introduzam mais espirais, levando a sua oclusão completa e duradoura (Figura 2). Se o colo é largo (Figuras 1B e 3), as espirais tendem a protrair para dentro da artéria (Figura 1 B), sendo difícil e arriscada a introdução de mais espirais, o que leva geralmente a oclusão incompleta (Figura 3 B) e maior chance de posterior recanalização (Figuras 1 C e 3 C), que ocorre porque as espirais são compactadas pela pressão arterial e pelo fluxo sanguíneo devido ao baixo volume que ocupam do saco aneurismático, tendo muito espaço entre si.

Figura 1 – Representação esquemática de aneurisma de colo pequeno e de colo largo

1 A: Desenho de aneurisma com colo pequeno tratado com espirais, demonstrando que essas se adaptam adequadamente no aneurisma e ocluem seu colo, por terem apoio na sua periferia (setas) sem protraírem para dentro da artéria, permitindo a introdução de um grande volume de espirais no aneurisma

1 B: Aneurisma de colo largo, onde ocorre tendência das espirais protraírem para a luz da artéria, permitindo a introdução de menor volume dessas, por não oferecer apoio em sua periferia. Compare a densidade das espirais neste aneurisma e no da fig 1A

1 C: Desenho de aneurisma de colo largo que recanalizou por compactação das espirais em seu fundo

Figura 2 – Exemplo de Oclusão completa de aneurismas de colo pequeno tratados com espirais GDC

2 A: Angiografia por subtração digital (ASD) da artéria carótida interna esquerda, mostrando aneurisma de colo pequeno da artéria comunicante anterior (seta)

2 B: ASD da artéria carótida interna direita mostrando aneurisma de colo pequeno (seta) e oclusão completa do outro aneurisma

2 C: ASD de controle 3 anos após o tratamento, mostrando oclusão completa dos dois aneurismas

Figura 3 – Exemplo de oclusão incompleta de aneurisma com colo largo tratado com espirais GDC e técnica de modelagem do colo com balão

3 A – ASD da artéria vertebral esquerda demonstrando aneurisma de colo largo no terço distal da artéria basilar (seta)

3 B – Controle ao final do tratamento mostrando oclusão incompleta do colo e do saco aneurismático (seta)

3 C – ASD de controle 6 meses após o tratamento, mostrando compactação das espirais e reabertura do colo e do aneurisma (seta)

A relação do volume das espirais introduzidas no aneurisma com o volume do aneurisma (densidade volumétrica de oclusão) é um fator sugerido por alguns autores para avaliar o prognóstico quanto à ocorrência de recanalização ^(15 - 17, 32).

Debrun *et al.* ⁽²⁹⁾ em 1998 relatam maior dificuldade de se conseguir alta densidade volumétrica de oclusão nos aneurismas com colo largo ou naqueles com relação saco/colo baixa.

Em 2004 Sluzewski *et al.* ⁽³¹⁾ demonstram que quanto maior a densidade volumétrica de oclusão, menor a chance de recanalização do aneurisma e que quando essa atinge 24% ou mais, a chance de recanalização diminui significativamente.

Slob *et al.* ⁽⁴²⁾ em 2005 demonstram que a variação da densidade volumétrica de oclusão de aneurismas pequenos tratados com espirais GDC regulares é de 11,9 a 47,5%, com mediana de 22,8% e que 40% desses aneurismas têm densidade volumétrica de oclusão maior que 24%.

A presença de trombos no aneurisma também leva à recanalização por absorção desses, levando à compactação das espirais no seu fundo.

A fraca reação de neo-epitelização do colo induzida pelas espirais é outro fator relacionado à recanalização.

3.5.2 Revisão da evolução do aneurisma residual ou recanalizado

Devido à alta morbi-mortalidade relacionada à HSA por ruptura de aneurisma e ao seu ressangramento após o tratamento, o objetivo da terapêutica sempre foi a oclusão completa do aneurisma. Vários estudos demonstram que nova hemorragia ocorre quase sempre nos aneurismas tratados incompletamente, seja por via cirúrgica ou endovascular^(22 - 25, 94, 119). O índice de ressangramento passa a ser maior nas séries com seguimento mais longo⁽³⁰⁾.

Werner *et al.*⁽²³⁾ em 2005 publicam sua casuística de 752 pacientes, na qual todos os aneurismas que os pacientes têm são tratados cirurgicamente, com seguimento de 0,2 anos a 20 anos (média de 8 anos), havendo ressangramento em 18 pacientes (2,4%) e com incidência cumulativa de hemorragia recorrente de 3,2% [intervalo de confiança (IC) de 95%, variando de 1,5 a 4,9]. Referem como fator de risco significativo o hábito de fumar, a idade e aneurismas múltiplos, e concluem que a incidência de recorrência de hemorragia é 22 (IC de 95%, variando de 12 a 38) vezes maior que na população geral. Dos 19 aneurismas recorrentes (um paciente tinha 2 aneurismas), 10 são aneurismas “de novo”, quatro estão no local do clampe e são classificados como recrescimento, quatro têm nova localização e um não é classificado.

Lin *et al.*⁽²²⁾ em 1989 reportam 19 casos de recidiva de aneurisma após tratamento cirúrgico, correspondendo a 1% de sua casuística,

observados num período de 3 anos a 24 anos (média de 9 anos). Quatorze pacientes têm nova HSA de aneurisma originado do local prévio, um tem hemorragia de outro aneurisma, 2 se apresentam como efeito de massa e 2 são diagnosticados em ASD de controle rotineira. Esses aneurismas têm colo residual ao final da cirurgia variando de até 1 mm (6 pacientes), de 1 mm a 2 mm (11 pacientes), de 4 mm (1 paciente) e indeterminado em 2. A maioria dos aneurismas originais é menor que 12 mm. O tamanho do aneurisma recidivado é de até 5 mm em seis pacientes, de 5 mm a 15 mm em 10 e maior que 15 mm em quatro (um paciente tem 2 aneurismas), sendo 3 aneurismas com 25 mm. Três pacientes falecem após a hemorragia e o exame patológico mostra aneurisma junto ao clampe. Quinze pacientes são tratados cirurgicamente e os aneurismas se originam junto ao clampe prévio.

O índice de oclusão completa imediata (ao final do procedimento) dos aneurismas tratados com espirais tipos GDC é relativamente baixo considerando-se todos os aneurismas, variando de 35,9% a 65,8% nas grandes casuísticas publicadas, com índice de recanalização de 20 a 49% e de retratamento de 5% a 12,1%^(16, 19 - 21, 30, 119). O índice de oclusão completa aumenta nos controles tardios, chegando até 75,7%, com incidência de progressão de trombose de até 52%, numa casuística de aneurismas pequenos e com metade deles tendo colo menor que 4 mm⁽¹¹⁹⁾.

Em 2002 o estudo ISAT⁽⁷⁾ mostra taxa de ressangramento entre 30 dias e 1 ano depois do tratamento endovascular de 0,56% e de 0,37% nos

casos tratados cirurgicamente. Esta diferença não foi significativa estaticamente, porém o colo residual ou a recanalização é uma desvantagem do tratamento endovascular.

A incidência de ressangramento dos aneurismas tratados por via endovascular varia de 0% a 2,82% ^(21, 25, 30, 94, 119). Poucas publicações têm seguimento em longo prazo, sendo em sua maioria casuísticas pequenas e de curta evolução. A casuística mais longa de acompanhamento é de Murayama *et al.* ⁽²¹⁾ publicada em 2003, com 588 pacientes tratados e seguidos por um período de 11 anos, e relata ressangramento em 1,6% dos casos.

Embora alguns autores sugiram estabilidade do tratamento endovascular após 12 meses, outros verificaram que a recanalização ocorre mesmo tardiamente, necessitando seguimento longo dos pacientes ^(30, 94, 119). Raymond *et al.* ⁽³⁰⁾ em 2003 relatam 33,6% de recanalização em sua série de 501 aneurismas, citando que 46,0% das recorrências ocorreram nos primeiros 6 meses e que aos 36 meses, 96,9% dessas foram detectadas, sugerindo a necessidade de controles bastante tardios. Nesta casuística, há 0,8% de ressangramento, ocorrendo entre sete meses e 56 meses após o tratamento.

Hayakawa *et al.* ⁽¹⁹⁾ em 2000 mostram colo residual em 39% dos aneurismas tratados com espirais GDC regulares, e acompanham sua evolução em média por 17 meses. Relatam que nos aneurismas pequenos e de colo pequeno incompletamente ocluídos, ocorre aumento do colo e do

aneurisma em 17% dos casos. Esse aumento ocorre em 42% dos aneurismas pequenos de colo largo e em 87% e 90% nos grandes e gigantes respectivamente. Progressão para oclusão completa ocorre em 50% e 25% nos aneurismas pequenos de colo pequeno, e nos pequenos de colo largo respectivamente, não ocorrendo nos grandes e gigantes.

3.6 História do uso de Onyx[®]

O uso de agentes líquidos injetados dentro de aneurismas é desenvolvido com o objetivo de ocupar toda a cavidade do saco aneurismático, adaptando-se melhor ao formato dos aneurismas lobulados e irregulares e ocluir o colo, sobretudo nos aneurismas onde esse é largo, nos quais outros materiais produzem oclusão incompleta e/ou posterior recanalização^(115, 120 - 122). O problema do uso de líquidos é a possibilidade de seu extravasamento para a circulação normal. Para evitar esse inconveniente, o tratamento deve ser feito com controle de fluxo, utilizando-se cateteres com diferentes tipos de balão ou estente.

Em 1965 Genest⁽¹¹⁶⁾ publica o primeiro trabalho usando êmbolo líquido (metacrilato) para o tratamento de aneurisma intracraniano. Posteriormente, vários agentes líquidos são testados laboratorialmente em aneurismas experimentais em cachorros, como o (IBCA) por Debrun *et al.*⁽¹¹⁵⁾ em 1984 com a ajuda de balão para evitar o extravasamento do líquido

para fora do aneurisma ou usando N-hexil-ciano acrilato relatado por Szikora *et al.* ⁽¹²²⁾, com balão de angioplastia ou estente. Esses materiais embólicos são adesivos e o tempo de polimerização é retardado pela adição de Pantopaque (*Lipiodol*® – *Delpharm Tours – Chambray Lès Tours – França*), adicionando-se ainda pó de tântalo ou de tungstênio para tornar a solução radiopaca.

Kinugasa *et al.* ⁽¹¹⁷⁾ e Mandai *et al.* ⁽¹¹⁸⁾ publicam em 1992 seus estudos em aneurisma experimental e preliminar uso clínico do agente líquido embólico composto do polímero acetato celulose (CAP). Esse agente é dissolvido numa solução com dimetil sulfóxido (DMSO) com adição de trióxido de bismuto, para conferir-lhe radiopacidade. Quando injetado lentamente, o CAP produz uma massa homogênea que progressivamente ocupa o aneurisma, podendo ser injetado várias vezes e de maneira descontínua ⁽¹²¹⁾.

Estudos anatomopatológicos em animais ⁽¹²¹⁾ e em humanos tratados com CAP ⁽¹²⁰⁾ mostram endotelização do colo do aneurisma de maneira mais intensa e precoce que aquela observada com outros materiais. No trabalho experimental de Sugiu *et al.* ⁽¹²¹⁾ de 1995, houve oclusão completa de 16 dos 24 aneurismas tratados, sem recanalização posterior, havendo em um animal controle um ano após o tratamento. Nos aneurismas com oclusão incompleta, não houve progressão para oclusão total nos estudos de controle e demonstrou-se endotelização incompleta do colo. Referem a

ocorrência de migração distal do êmbolo quando balões pequenos de modelagem do colo são usados, levando à trombose arterial tardia.

Mac Donald *et al.* ⁽¹²³⁾ em 1998 publicam estudo comparativo randomizado do uso do CAP e de espirais GDC, mostrando maior reação de endotelização ao nível do colo com CAP, porém com maior incidência de oclusão de artérias próximas.

Etileno Vinil Álcool Co polímero (“EVAL”). O EVAL é um copolímero de polietileno e polivinil álcool. O polietileno é hidrófobo e era usado em implantes de próteses articulares e o polivinil álcool é hidrófilo e usado como partículas para embolização arterial terapêutica ⁽¹²⁴⁾.

Taki *et al.* ⁽¹²⁴⁾ descrevem em 1990 pela primeira vez o uso do EVAL como um novo agente embólico líquido, para o tratamento endovascular de malformações arteriovenosas cerebrais em 3 pacientes. A solução usada foi do EVAL com o solvente DMSO e contraste metrizoato sódico – metrizamide (*Amipaque* [®] - Winthrop – Breon, New York). O DMSO se difunde rapidamente quando injetado e o EVAL forma uma massa esponjosa mole que oclui a artéria e o nido. Esse material tem a vantagem de não ser adesivo, evitando que o microcateter fique aderido na lesão e pode ser injetado várias vezes no mesmo microcateter, com melhor penetração no nido da lesão em relação aos cianoacrilatos amplamente usados ⁽¹²⁵⁾.

Embolyx [®] (*Micro Therapeutics Inc., San Clemente, CA*). Este agente foi descrito por Murayama *et al.* ⁽¹²⁵⁾ em 1998, usado em modelo suíno de MAV (rede “*miriabilis*” existente na base do crânio desses animais,

simulando o nido de uma MAVC), e é composto de EVOH na concentração de 6% a 8%, dissolvido com DMSO e adicionado de pó micronizado de tântalo. O EVOH é composto de 48 mol% de etileno e 52 mol% de vinil álcool. O material mostra-se um agente embólico não adesivo que produz oclusão permanente da rede “*miriabilis*” com o desenvolvimento de leves alterações inflamatórias peri e intravasculares, sem alterações inflamatórias extravasculares e sem complicações clínicas. DMSO injetado lentamente (0,5 ml / 5 segundos a 15 segundos) na rede “*miriabilis*” sem EVOH mostra mínimo ou ausência de vaso espasmo, mínima resposta inflamatória na adventícia (que ocorre nos casos injetados mais rapidamente) e ausência de complicações clínicas.

Onyx[®]. Murayama *et al.* ⁽⁵⁰⁾ publicam em 2000 pela primeira vez o uso desse êmbolo líquido para tratamento de aneurismas experimentais em suínos. Esta solução é composta de uma concentração maior de EVOH (12%, quando as soluções anteriores tinham 6 e 8%), o que a torna mais viscosa. A solução contém pó micronizado de tântalo para torná-la radiopaca. Em contato com o sangue, o DMSO se difunde rapidamente e o EVOH lentamente forma uma massa amorfa cuja superfície externa solidifica, continuando líquido centralmente, preenchendo progressivamente a cavidade do aneurisma. O objetivo deste trabalho é testar vários materiais e técnicas para evitar a saída do líquido do aneurisma para a artéria. Concluem que o uso de microcateter com balão ocluindo o colo do aneurisma ou estente cobrindo-o e o uso de espirais GDC no aneurisma

permite a injeção de maior quantidade de Onyx[®], sendo o modo mais eficiente de evitar vazamento. Como este ocorre com alta incidência, não aconselha seu uso clínico, sendo necessário melhorar a técnica para evitar vazamento. A velocidade de injeção é controlada e não foram encontrados efeitos angiotóxicos. O estudo anatomopatológico comparando o mesmo modelo de aneurisma tratado com GDC mostra que o Onyx[®] produz significativamente maior reação de epiteliação ao nível do colo do aneurisma.

Posteriormente, o Onyx[®] é empregado laboratorialmente para tratamento de vazamento em próteses endovasculares usadas para oclusão de aneurismas de aorta torácica e abdominal^(126, 127) em 2001 e em 2003, com ótimos resultados.

Esse produto passa a ser usado no tratamento de pacientes com MAVC⁽¹²⁸⁾ em 2001, em tumores e lesões hipervasculares da cabeça e pescoço^(129 - 132) e periféricas⁽¹³³⁾. A embolização pré-operatória de MAVC com Onyx[®] mostra que o manuseio cirúrgico da lesão é mais fácil em relação ao n-butil ciano acrilato (NBCA), não havendo reação inflamatória ou necrose na parede do vaso ou em regiões adjacentes^(134, 135).

A primeira casuística clínica em humanos do uso de Onyx[®] em aneurismas intracranianos é publicada por Mawad *et al.*⁽⁵¹⁾ em 2002, usando-o em 11 aneurismas intracavernosos grandes e gigantes. Houve oclusão completa de 8 aneurismas e incompleta em 2, sem recanalização no

controle aos 6 meses. Os autores usam o balão de liberação do estente para ocluir o colo do aneurisma.

Esses autores descrevem detalhadamente a técnica para o uso deste produto, introduzindo terapia prévia e posterior com antiadesivos plaquetários. Essa técnica foi usada por todos os outros autores e também nos nossos casos. Sugerem ainda a necessidade de melhorias técnicas para evitar o vazamento do êmbolo para a artéria: uso de estente para reter o material no interior do aneurisma, balão mais longo e maleável para ocluir totalmente o colo, aumento da viscosidade do polímero e um cateter com menor calibre.

Em 2002 Molyneux ⁽¹³⁶⁾ publica o resultado parcial da casuística de aneurismas tratados que fará parte do estudo europeu multicêntrico *CAMEO* (“*Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx[®] Trial*”) ⁽⁵²⁾. Reforça a idéia de que a técnica não é difícil, podendo ser usada por especialistas habituados com modelagem de colo, havendo, no entanto, necessidade de aprender os passos que devem ser rigidamente seguidos no uso deste produto.

Esse trabalho relata o tratamento de 22 pacientes com aneurismas de difícil abordagem com outros materiais, sendo que 10 deles já haviam sido tratados por outros métodos. Relata oclusão completa imediata em 20 casos. No estudo de controle, houve recanalização em 4 pacientes, devido à oclusão não satisfatória do colo e refere trombose da artéria portadora do aneurisma em 3 pacientes, relacionando essa ocorrência com vazamento do

Onyx[®] para a artéria. O índice de complicações é considerado baixo, tendo em vista o tipo de aneurisma tratado.

Em 2004 foi publicado o estudo CAMEO⁽⁵²⁾ relatando os resultados no tratamento de 97 pacientes com 100 aneurismas, dos quais 79 são grandes ou gigantes. Houve oclusão total em 79% dos aneurismas no estudo de seguimento, índice esse considerado alto tendo em vista o tipo de aneurisma tratado. Ocorre morbidade permanente e mortalidade relacionada ao método em 8,2% e 2% dos pacientes respectivamente. Um fato preocupante é a ocorrência de trombose da artéria portadora do aneurisma em nove pacientes, resultando em déficit neurológico permanente em dois, temporário em dois e sendo assintomática nos outros cinco. Essa ocorrência é relacionada a vazamento do material em 5 casos, a longo segmento arterial reconstruído e incompleta terapia antiadesiva plaquetária nos casos iniciais.

No decorrer do estudo, melhorias técnicas foram introduzidas, como balões de modelagem do colo mais longos (até 30 mm de comprimento) – Hyperglide[®] [*Micro Therapeutics Inc (MTI), Irvine, CA*], Onyx[®] mais viscoso (com 20% de EVOH) e mais radiopaco, bem como a seringa especial de parada rápida de injeção (“*quick stop syringe*”) [*Micro Therapeutics Inc (MTI), Irvine, CA*]], – permitindo imediata interrupção da liberação do Onyx[®] pelo microcateter, quando acionada. Não foram observados mais casos de trombose da artéria após esses melhoramentos.

Nos trabalhos subseqüentes também é observado o mesmo fato em relação à trombose da artéria portadora ^(53 – 55). Nesses trabalhos, a maioria dos aneurismas era grande ou gigante. Dos aneurismas pequenos, houve oclusão completa imediata em 100% dos casos de Lubicz *et al.* ⁽⁵³⁾ publicado em 2005. Esses autores referem ocorrência de migração distal do Onyx[®] em 4 casos, quando ainda não usam os materiais melhorados.

Weber *et al.* ⁽⁵⁴⁾ em 2005 relatam 9% de recanalização e oclusão total em 91% dos aneurismas controlados, a maioria deles grandes ou gigantes.

Em 2006 Cekirge *et al.* ⁽⁵⁵⁾ publicam a maior casuística de um só centro com esse tipo de material, com 100 pacientes, referindo oclusão completa de 100%, 84% e 80% dos aneurismas pequenos, grandes e gigantes respectivamente, no controle angiográfico aos 12 meses.

3.6.1 Características físicas e químicas do Onyx[®]

O Onyx[®] é um agente embólico líquido biocompatível não adesivo, constituído de uma solução do copolímero álcool etileno-vinil com o solvente orgânico DMSO, adicionada de pó micronizado de tântalo. É apresentado em variadas concentrações do copolímero, o que dá diferentes graus de viscosidade relativa à solução. Uma concentração de 6% do copolímero na solução confere uma viscosidade relativa de 18 centipoise (cP); concentração de 8% tem viscosidade de 34 cP. Essas duas apresentações

são usadas para o tratamento de MAV e tumores. A apresentação Onyx[®] HD (*“High Density”*), tem concentração de 20% do copolímero, com viscosidade relativa de 500 cP. Esta apresentação é a usada para tratamento de aneurismas cerebrais. Devido à alta viscosidade, necessita de materiais especiais para sua injeção. O microcateter deve ser resistente à alta pressão e compatível com o solvente DMSO, havendo no mercado 2 microcateteres compatíveis – o Rebar 14[®] [*Micro Therapeutics Inc (MTI), Irvine, Califórnia, USA*] e mais recentemente, o Echelon 14[®] [*Micro Therapeutics Inc (MTI), Irvine, Califórnia, USA*].

Em contato com solução aquosa como o sangue, o DMSO rapidamente se difunde, levando à precipitação e solidificação do produto, que forma uma massa esponjosa macia. A solidificação começa na superfície externa da massa do Onyx[®], formando uma película, continuando a ser líquido e a fluir no centro da massa. Quando a injeção progride, a massa vai expandindo e ocupando o espaço do saco aneurismático, tendo a capacidade de ocupar 100% ou quase 100% da cavidade do aneurisma (Figura 4), preenchendo todas as suas lobulações e assumindo seu formato, sem necessidade de mudar a posição do microcateter, preenchendo também os espaços ao redor do balão, onde a artéria está morfológicamente deformada. A solidificação total da massa ocorre em cerca de 10 minutos após a injeção.

Figura 4 – Peça anatômica de aneurisma experimental de carótida comum de suíno, imediatamente após embolização com Onyx[®], mostrando que o material ocupa quase 100% do volume do aneurisma e forma uma superfície lisa e contínua ao nível do colo

Fonte: Fotografia feita pelo autor no Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP, durante treinamento em aneurismas experimentais para uso do Onyx[®].

3.6.2 Angio toxicidade do DMSO

A substância dimetil sulfóxido é um solvente orgânico usado na solução de diversos agentes embólicos. Ele tem a capacidade de reagir com diversos materiais plásticos usados na fabricação de microcateteres,

provocando sua destruição ou oclusão ^(116, 120 – 123), particularmente nos de poliuretano e poli vinil clorido. Seu uso seguro necessita microcateteres resistentes ao seu efeito corrosivo. Além disso, é uma substância tóxica para os vasos sanguíneos cerebrais, causando diversas alterações, como vasoespasmo, necrose fibrinóide e denudação endotelial, reação inflamatória endoluminal, transmural e periadventicial, induzindo arterite obliterante, com trombose do vaso ⁽¹³⁷⁾. Essa toxicidade está relacionada à velocidade de infusão do produto segundo trabalhos de Chaloupka et al., ^(137, 138) de 1994 e 1999 não sendo notadas alterações quando a velocidade é bastante lenta, sobretudo na usada no tratamento de lesões vasculares – cerca de 0,2 cc por minuto. Quando injetam DMSO na rede “*mirabilis*” de porcos a velocidades menores (0,5 ou 0,8 cc injetados em 30, 60 e 90 segundos), demonstram que houve discretas alterações somente nos casos em que maior dose foi injetada em menor tempo. O trabalho de 1999 não mostrou alterações fisiológicas ou clínicas nos animais durante e após o procedimento. Achados semelhantes foram observados em modelos animais por outros autores ⁽¹²⁵⁾.

Pamuk *et al.* ⁽¹³⁹⁾ em 2005 demonstram ausência de efeitos adversos no uso de DMSO e Onyx[®] no tratamento de 38 pacientes com aneurisma cerebral, monitorados por anestesia durante todo o procedimento (com eletrocardiograma, pressão não invasiva, oximetria, temperatura corporal, pressão arterial invasiva, medidas de CO₂ e volume urinário). A dose total de DMSO variou de 5 a 197mg/kg, bastante inferior às doses de até 8

g/kg/dia que pode ser usada em humanos sem causar hemólise ou coagulopatias.

O DMSO tem efeito antiinflamatório, analgésico, bactericida e antipsicótico, tendo sido usado para tratamento de infarto cerebral, trauma cerebral e hipertensão intracraniana ⁽¹⁴⁰⁾.

Após a injeção intra-arterial de DMSO, 80% é eliminado pelos rins dentro de uma semana e eliminação completa ocorre em 13 a 18 dias. Parte é eliminada pela pele, o que leva à produção de um odor característico nos pacientes nas primeiras 24 horas após o uso ⁽¹⁴¹⁾.

3.6.3 Anatomia patológica dos aneurismas tratados com Onyx[®] e com espirais GDC

Murayama *et al.* ⁽⁵⁰⁾ em 2000 no estudo de tratamento endovascular de aneurismas experimentais em suínos com Onyx[®] e com GDC, analisam os achados anatomopatológicos de 14 dias após a embolização, avaliando o grau de trombose do aneurisma, inflamação, hiperplasia neo-intimal e cobertura neo-endotelial no colo, graduando esses achados em: grau 0 = sem inflamação, grau 1 = mínima, grau 2 = leve, grau 3 = moderada, grau 4 = marcada e grau 5 = severa. Os aneurismas tratados com GDC mostraram resposta grau 1 a 2 e os tratados com Onyx[®] mostraram resposta grau 2 a 4 (Figura 5).

Figura 5 – Fotografia mostrando epiteliação do colo de aneurisma experimental tratado com Onyx[®]. Segmento de artéria suína com aneurisma experimental após 14 dias do tratamento com Onyx[®], mostrando completa epiteliação ao nível do colo

Fonte: Reproduzida com autorização da revista e dos autores (Anexos 1 e 2) do artigo: – Murayama Y, Vinuela F, Tatishima S, Vinuela Jr F, Akiba Y: Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1726-1735⁽⁵⁰⁾.

Mawad *et al.*⁽³⁵⁾ em 1995 e Raymond *et al.*⁽³⁴⁾ em 2002 estudaram as alterações anatomopatológicas de aneurismas experimentais tratados com espirais GDC, mostrando que o fundo do aneurisma é obliterado por tecido fibroso circundando as espirais, com nenhuma ou mínima reação inflamatória, havendo uma fina camada de tecido membranoso no colo

(Figura 6). Nos estudos angiográficos de controle do tratamento com Onyx[®], observa-se uma linha radiolúcida separando a massa do Onyx[®] da luz da artéria, que corresponde à espessura do endotélio cobrindo o colo do aneurisma (Figura 7).

Figura 6 – Fotografia mostrando epiteliação do colo de aneurisma experimental tratado com espirais GDC. Segmento arterial de aneurisma experimental 12 semanas após tratamento com espirais GDC, mostrando a fina e parcial cobertura do colo por tecido fibroso

Fonte: Reproduzido com autorização dos autores e da revista do artigo escrito por: Raymond J, Salazkin I, Georganos S, Guilbert F, Desfaits AC, Gevry G, Weill A, Roy D. Endovascular treatment of experimental wide neck aneurysms: comparison of results using coils or cyanoacrylate with the assistance of an aneurysm neck bridge device. *Am J Neuroradiol.* 2002;23;1710-16,2002. Figura 2D.⁽³⁴⁾

Figura 7 – Linha de endotelização do colo de aneurisma tratado com Onyx[®]. Imagem de ASD sem subtração mostrando linha radiolúcida separando a massa de Onyx[®] da luz da artéria, e que corresponde à espessura do neo-endotélio (seta)

MÉTODO E CASUÍSTICA

4 MÉTODO E CASUÍSTICA

A presente tese está baseada numa revisão retrospectiva de prontuários clínicos e de arquivos de imagens de 69 pacientes portadores de 84 aneurismas, que foram tratados pelo autor durante o período de julho de 2002 a fevereiro de 2006 por via endovascular utilizando Onyx[®], na Seção de Neuroradiologia Intervencionista da Med Imagem no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. A coleta de dados dos pacientes foi interrompida em junho de 2006, para fins da análise estatística.

Dez pacientes (14,50%) eram do sexo masculino e 59 pacientes (85,50%) eram do sexo feminino. A idade variou de 24 anos a 86 anos, com mediana de 51,97 anos.

Foram selecionados somente aneurismas que tinham morfologia desfavorável ao tratamento com espirais e técnica simples, por apresentarem altos índices de oclusão incompleta e de recanalização, conforme dados da literatura. Os pacientes foram referidos ao serviço para tratamento do aneurisma por neurologistas e neurocirurgiões de São Paulo e

de diversas cidades do Brasil. Todos os pacientes foram hospitalizados no setor de neurologia / neurocirurgia / neuroradiologia intervencionista do hospital, incluindo unidade de terapia intensiva, sendo acompanhados também por neurologista e por neurocirurgião.

4.1 Critérios de seleção dos pacientes

Foram selecionados para tratamento os aneurismas apresentando as seguintes características:

- 1 – Aneurisma sacular
- 2 – Aneurisma com origem lateral em relação à artéria.
- 3 – Aneurisma cuja morfologia apresentava pelo menos um dos dois critérios relacionados a alto índice de oclusão incompleta ou de recanalização se tratados com espirais destacáveis:
 - a – colo > 4 mm de diâmetro;
 - b – relação saco/colo $< 1,5$ [relação entre o diâmetro do aneurisma medido paralelamente ao colo e o diâmetro do colo (Figura 8).Os dois critérios existiam em 38 aneurismas. Colo > 4 mm ocorreu em 61 aneurismas e relação saco/colo $< 1,5$ ocorreu em 61 aneurismas.
- 4 – Aneurismas previamente tratados com espirais e que sofreram recanalização.

Figura 8 – Desenho explicativo do cálculo da relação saco/colo. Dividindo-se o valor do diâmetro do aneurisma num corte paralelo ao seu colo (linha a) pelo valor do diâmetro do colo (linha b), obtém-se a relação saco / colo

8 A – Aneurisma de colo pequeno

8 B – Aneurisma de colo largo

Os aneurismas foram classificados em três grupos, conforme o tamanho, determinado pelo seu maior diâmetro. Embora outras classificações quanto ao tamanho exibam valores diferentes, optamos por esses valores por serem os mais freqüentemente usados na literatura, servindo mais adequadamente para comparação ⁽⁵⁷⁾.

Grupo A – Aneurismas pequenos, com diâmetro máximo do saco aneurismático < 12 mm – 50 aneurismas;

Grupo B – Aneurismas grandes, com diâmetro máximo entre 12 mm (inclusive 12 mm) e 25 mm – 30 aneurismas;

Grupo C – Aneurismas gigantes, com diâmetro máximo > 25 mm – 4 aneurismas.

4.2 Avaliação pré-terapêutica

4.2.1 Angiografia por subtração digital

Os pacientes – que não tinham estudo prévio por ASD de boa qualidade que permitisse determinar se o aneurisma era passível ou não de ser tratado com Onyx[®] – foram submetidos a ASD cerebral completa no serviço, previamente ao tratamento, incluindo angiografia rotacional com reconstrução 3D nas artérias que apresentam aneurisma e manobras de compressão para verificação da permeabilidade do polígono de Willis. Nessas manobras comprime-se manualmente a artéria carótida comum do lado do aneurisma e injeta-se contraste na artéria carótida interna contralateral, para verificar se a comunicante anterior é permeável. Outra série angiográfica é feita injetando-se contraste na artéria vertebral dominante e comprimindo-se a artéria carótida comum do lado do aneurisma, para verificar se a artéria comunicante posterior é permeável.

Essa ASD diagnóstica foi feita sob anestesia geral e apnéia durante a aquisição rotacional nos casos em que o colo era de difícil visualização em estudos por ASD, angiorressonância (ARM) ou angiotomografia computadorizada (ATC) prévios. Dois pacientes tratados nas primeiras 48 horas após HSA não tinham estudo angiográfico prévio e a decisão do uso de Onyx[®] foi feita devido à morfologia dos aneurismas, que mostravam relação saco / colo próxima de um. Os pacientes com ASD de outro serviço de boa qualidade foram submetidos a novo estudo angiográfico com reconstrução 3D e manobras de compressão no momento do tratamento,

para avaliar polígono de Willis e determinar projeção de trabalho. Em oito pacientes a indicação do uso de Onyx[®] foi feita baseada em estudo por ARM, fazendo-se um estudo angiográfico na mesma sessão do tratamento.

Todas as ASD e os tratamentos foram feitos em um equipamento angiográfico *Phillips Integris V-5000* biplano (*Philips Medical System, Best, The Netherlands*) com estação de trabalho para reconstrução 3D. As medidas dos aneurismas coletadas para registro foram feitas usando os recursos do programa 3D e compreenderam: maior diâmetro do aneurisma (essa medida foi usada para determinar o seu tamanho, para fins de classificação); diâmetro do colo; relação saco / colo (conforme explicado na Figura 8); diâmetro látero-lateral e altura.

4.2.2 Rotina pré-operatória

Todos os pacientes tiveram avaliação clínico-laboratorial de rotina pré-operatória completa, bem como exame neurológico feito por especialista, que o registrou e que também acompanhou o paciente até sua alta e nos retornos. Um estudo por ressonância magnética (RM) encefálica ou por tomografia computadorizada (TC) foi obtido em todos os pacientes antes do tratamento, servindo como exame de base para comparação com exames posteriores, se necessário. Também foi efetuada uma avaliação cardiológica ou de outro especialista, quando necessário.

4.2.3 Medicação antiadesiva plaquetária

Com exceção de três pacientes tratados dentro de três dias após a HSA, todos os outros iniciaram terapia com dupla antiagregação plaquetária pelo menos três dias antes do procedimento, usando clopidogrel [Plavix[®] (*Sanofi Winthrop Industrie, Amberes, França*)] – 75 mg ao dia e ácido acetil salicílico (AAS) – 300 mg ao dia. Essa medicação foi continuada até o controle angiográfico seis meses após o tratamento, quando o clopidogrel foi suspenso e o AAS continuado por mais três anos.

4.3 Apresentação clínica

A Tabela 1 resume a apresentação clínica dos pacientes. Para avaliar os pacientes que apresentaram HSA, foi usada a escala de Fisher⁽¹⁴²⁾ para a graduação da hemorragia na tomografia computadorizada, a escala de Hunt e Hess (HH)⁽¹⁴³⁾ para a graduação do estado clínico antes do tratamento e a escala prognóstica de “Glasgow” (GOS – “*Glasgow Outcome Scale*”)⁽¹⁴⁴⁾ para avaliar as condições clínicas após o tratamento. Embora existam outras escalas para avaliar os pacientes com HSA, essas são

usadas no serviço porque são as mais comumente utilizadas na literatura (145, 146).

Tabela 1 – Apresentação clínica dos aneurismas

Apresentação clínica	Número
Incidental	34
HSA	10
Recanalização após GDC	10
Efeito de massa	8
Associado a outro aneurisma roto	7
Cefaléia	7
Associado à MAVC	6
História familiar	3
Embolia	2
Crescimento	2
Dissecção de artéria vertebral	1

Em 34 pacientes o aneurisma foi diagnosticado incidentalmente, por TC, RM, ATC ou ARM. A indicação desses exames foi variada, incluindo cefaléia, enxaqueca, zumbido, tonturas, convulsões, lipotímia, traumatismo craniano, hematoma cerebral não relacionado ao aneurisma, entre outras. Em alguns pacientes, mais de uma causa levou à investigação diagnóstica. HSA foi a causa do diagnóstico em 10 pacientes, cinco dos quais tratados

Ronie Leo Piske

dentro dos primeiros 30 dias, havendo graduação três na escala de Fischer em dois pacientes e grau dois em três pacientes.

Pela escala de Hunt e Hess, um paciente tinha graduação quatro, dois pacientes estavam com grau três, dois pacientes com grau dois e grau um foi observado nos outros cinco pacientes. Entre os cinco pacientes tratados dentro de 30 dias após a HSA, um o foi a 24 horas, outro a 28 horas e outro 2 dias após. Os outros dois pacientes sofreram dois episódios de HSA, um deles 7 dias e 15 dias antes do tratamento e o outro 23 dias e 30 dias antes. Dois desses pacientes apresentavam MAVC como achado incidental. O tempo entre a hemorragia e o tratamento do aneurisma nos outros pacientes variou de 2 meses a 4 anos e na época do tratamento todos estavam assintomáticos, salvo um que apresentava cefaléia por aneurisma grande de segmento A1.

Dez pacientes tinham aneurismas previamente tratados com espirais do tipo GDC, que sofreram recanalização. A indicação do primeiro tratamento foi HSA em um paciente que havia sido operado de outro aneurisma 4 anos antes, por HSA, otorragia em um paciente, epistaxe em um paciente, efeito de massa em dois pacientes, associação com outro aneurisma que sofreu ruptura em outros dois e com diagnóstico fortuito em três pacientes. Efeito de massa com compressão do nervo óptico ocorreu em dois pacientes e com compressão de pares cranianos do seio cavernoso em seis. Quatro aneurismas estavam associados a outro aneurisma roto, que foi tratado por embolização e três estavam associados a outro

aneurisma roto que foi tratado cirurgicamente. Cefaléia crônica diária e intensa necessitando medicação constante foi o motivo da investigação em quatro pacientes e cefaléia repetitiva recente em três pacientes. Cinco aneurismas estavam associados à MAVC e um à MAV facial, sendo quatro deles de diagnóstico fortuito e dois por apresentarem hemorragia subaracnóide e a MAVC foi um achado incidental. A investigação do aneurisma foi feita em três pacientes devido à história familiar de HSA por ruptura de aneurisma intracraniano. Um desses pacientes tinha um irmão gêmeo que faleceu por ruptura de aneurisma e os outros dois tinham dois familiares diretos que apresentaram HSA por aneurisma intracraniano. Isquemia foi o sintoma inicial em dois pacientes e outros dois eram controlados clinicamente e por imagem e apresentaram crescimento. Um paciente foi investigado por suspeita de dissecação espontânea de artéria vertebral, encontrando-se além da dissecação, dois aneurismas.

O Anexo 4 apresenta dados dos pacientes, como idade, sexo, data do tratamento, apresentação clínica, localização e medidas dos aneurismas – colo, maior diâmetro e relação saco/colo.

4.4 Localização dos aneurismas

A localização dos aneurismas é descrita na Tabela 2. A grande maioria dos aneurismas estava localizada na artéria carótida interna, mais comumente no seu segmento oftálmico.

Tabela 2 – Localização dos aneurismas tratados

Localização do aneurisma	Número (%)
Carótido oftálmico	40 (47,6)
Hipofisária superior	13 (15,5)
Supraclinóide	9 (10,7)
Intracavernoso	7 (8,3)
Segmento petroso	3 (3,6)
Comunicante posterior	3 (3,6)
Basilar	2 (2,4)
Segmento A1	2 (2,4)
Vertebral intradural	1 (1,2)
Coroidéia anterior	1 (1,2)
Comunicante anterior	1 (1,2)
Cerebelar póstero-inferior	1 (1,2)
Artéria oftálmica	1 (1,2)
Total	84 (100)

4.5 Técnica do tratamento com Onyx[®]

A técnica usada foi basicamente a mesma descrita por outros autores (51 – 55), diferindo em alguns materiais que sofreram melhorias após sua introdução inicial no mercado: - Onyx[®] HD 500, de alta viscosidade e radiopacidade foi usado a partir do 5º paciente; seringa de parada rápida de injeção foi usada a partir do 10º paciente e o balão Hyperglide[®] de 30 mm de comprimento foi usado a partir de junho de 2004.

Todos os tratamentos foram feitos sob anestesia geral e intubação, hidratação endovenosa, monitoramento cardiorrespiratório e da pressão arterial (com punção da artéria radial).

Após a punção arterial foi realizado um estudo angiográfico pré-terapêutico, em incidência ântero-posterior e perfil da artéria que apresenta o aneurisma e também angiografia rotacional com reconstrução 3D. Analisou-se a reconstrução 3D e escolheram-se as projeções de trabalho, pelo menos duas. Essas projeções são incidências angiográficas que devem colocar o aneurisma em posição separada da artéria, permitindo a melhor visualização do colo, evitando ao máximo a superposição do aneurisma com a artéria, a fim de se controlar adequadamente a injeção do Onyx[®]. Foi considerada a melhor projeção angiográfica para verificar o grau de oclusão do aneurisma e a recanalização, sendo usada também nos controles angiográficos posteriores.

A seguir foi feita a anticoagulação com injeção endovenosa de heparina, na dose de 5.000 UI em bolo, seguido da infusão contínua de 500 a 1000 UI por hora, em bomba de infusão. A dose de infusão contínua era controlada dependendo do tempo de coagulação ativado (TCA), que foi monitorado de hora em hora e mantido em valores de 2,5 vezes a três vezes maior que o valor normal do paciente, medido antes da administração da heparina. Foi usado sempre um método de medida do TCA por aparelho eletrônico Hemochron JR II (*ITC Limited – International Technidyne Corporation, New Jersey, USA*).

Os primeiros 25 pacientes foram tratados por meio de cateterismo percutâneo por punção de ambas as artérias femorais comuns, pela técnica de Seldinger ⁽⁶⁵⁾, usando-se um introdutor 5 F e cateter-guia 5 F tipo Envoy (*Cordis Corp, Miami Lakes, FL, USA*) na artéria femoral comum direita, para introdução do microcateter Rebar 14 [®] [*Micro Therapeutics Inc. (MTI) Irvine, CA*] e um introdutor 6 F e cateter-guia 6 F também tipo Envoy na artéria femoral comum esquerda, para introdução do microcateter com balão de modelagem do colo. Em todos os casos foi usado balão do tipo Hyperglide [®], medindo 4 mm de diâmetro e 15 mm, 20 mm ou 30 mm de comprimento. O comprimento do balão foi escolhido dependendo do diâmetro do colo do aneurisma, devendo ter até três vezes o comprimento do colo. O cateter-guia 6 F foi posicionado na carótida interna ou na artéria vertebral mais calibrosa e foi usado também para fazer os controles angiográficos. O cateter-guia 5 F foi posicionado na carótida comum ou na artéria vertebral

menos calibrosa ou então na artéria subclávia do lado onde a artéria vertebral é dominante, após o cateterismo do aneurisma.

Nos outros pacientes foi usado um cateter-bainha 6 F do tipo KSAW[®] (*Cook Incorporated, Bloomington, IN, USA*), introduzido via artéria femoral comum direita e posicionado na origem da artéria carótida interna ou artéria vertebral. Com essa técnica, os dois microcateteres foram introduzidos através de uma torneira anti-refluxo de três vias.

Perfusão contínua sob pressão foi feita nos introdutores e nos cateteres-guias.

Primeiramente o microcateter com balão era posicionado, deixando-se o colo do aneurisma no terço médio do balão. A seguir o saco aneurismático era cateterizado, deixando-se a extremidade do microcateter aproximadamente na metade do diâmetro do aneurisma ou a cerca de 1 cm do colo.

O balão Hyperglide[®] era insuflado com contraste iodado diluído a uma proporção de 30% de solução salina, por uma seringa especial com rosca, até um volume no qual o balão se adaptava ao diâmetro da artéria, fazendo-se então um teste de oclusão do aneurisma. Esse teste foi feito injetando-se pequena quantidade de contraste no microcateter Rebar[®] durante aquisição angiográfica. Se o contraste injetado não se movia, significava que não havia mais fluxo no aneurisma, anotando-se este volume, que era mantido igual durante todo o procedimento (Figura 9 C). Se havia fluxo no aneurisma, novo teste era feito com maior volume no balão.

Figura 9 – Etapas do tratamento de aneurisma com Onyx®

9 A – ASD com reconstrução 3D mostrando aneurisma de colo largo

9 B – ASD na projeção de trabalho

9 C – Teste de oclusão. Com o balão insuflado ocluindo o colo, o contraste injetado permanece sem movimento, indicando oclusão do aneurisma

(continua)

(continuação)

9 D – Primeira injeção de Onyx[®] **9 E** – Preenchimento progressivo do aneurisma com Onyx[®] **9 F** – Note que resta pequena parte do aneurisma para ser ocluída (seta) **9 G** – ASD mostrando enchimento de parte do aneurisma (seta fina), com completa modelagem da porção anterior do colo (seta larga)

(continua)

(continuação)

9 H – Imagem com técnica de “road mapping”, na qual a massa de Onyx[®] está subtraída (estrela) e se vê em preto o Onyx[®] injetado nesta fase (seta), que ocupa o espaço restante do aneurisma

9 I – Radiografia mostrando a massa homogênea do Onyx[®] ocupando todo o aneurisma, contornando o balão (setas)

9 J – ASD de controle ao final do procedimento, mostrando oclusão completa do aneurisma

(continua)

(continuação)

9 L **9 M**

9 L e 9 M – ASD com reconstrução 3D antes e após o tratamento, mostrando a deformidade da parede da carótida preenchida com o êmbolo

(continua)

(continuação)

9 N – ASD com reconstrução 3D mostrando modelagem da artéria (setas)

9 O – ASD de controle 19 meses após o tratamento, mostrando oclusão completa do aneurisma

(continua)

(conclusão)

9 P – ASD sem subtração 19 meses após o tratamento, mostrando uma imagem linear radioluciente separando a massa de Onyx[®] da luz da artéria, correspondendo ao endotélio no colo (seta)

A embolização foi feita fazendo-se ciclos intercalados de oclusão da artéria durante cinco minutos, para injeção do Onyx[®], seguidos de dois a três minutos com o balão esvaziado para perfusão cerebral. O período de oclusão arterial podia ser menor, de três ou de quatro minutos quando o polígono de Willis não era totalmente permeável ou quando o balão ocluía uma artéria como a coroidéia anterior.

O tempo de oclusão da artéria carótida interna foi o mesmo usado por outros autores e considerado seguro, tendo em vista o tempo de oclusão habitual em cirurgia de aneurisma roto que pode ser de até 20 minutos para a artéria cerebral média (podendo chegar até 90 minutos) ^(147, 148). Nos aneurismas da artéria basilar, o tempo de oclusão foi de 3 minutos e de reperfusão também e é fundamental que pelo menos uma artéria comunicante posterior seja calibrosa e possa fornecer circulação colateral ao topo da artéria basilar.

No paciente com aneurisma da artéria vertebral intradural havia uma artéria vertebral contra lateral calibrosa, o que permitia o uso de cinco minutos de oclusão e de dois a três minutos de reperfusão. Nos dois aneurismas de segmento A1 havia uma artéria comunicante anterior calibrosa e o tempo de oclusão foi o mesmo usado para a artéria carótida interna.

Antes da primeira injeção, o microcateter Rebar 14[®] era perfundido com solução salina para remover o contraste. Injetaram-se então 0,3 cc de DMSO em 90 segundos, para preencher o espaço morto do microcateter. A seguir era iniciada a injeção de 0,2 cc de Onyx[®] durante 60 segundos, para preencher parte do espaço morto do microcateter. A seringa do Onyx[®] era também especial, tendo êmbolo rosqueado, o que permitia injeção lenta e precisa do Onyx[®] com a alta pressão necessária para que este fluísse dentro do microcateter. A seguir insuflava-se o balão com o mesmo volume

de contraste usado para o teste de oclusão, iniciando-se a contagem do tempo e a injeção do Onyx[®] era feita sob “*road mapping*” (fluoroscopia com subtração), lentamente, durante dois minutos (Figura 9 D). O local do aneurisma que o Onyx[®] ocupa era controlado parando-se a injeção durante cerca de 10 a 20 segundos quando esse fluía para um local indesejado. Aguardava-se três minutos para que houvesse solidificação da superfície externa da massa do Onyx[®] e então o balão era esvaziado e mantido assim por dois a três minutos. No segundo ciclo e nos subseqüentes, o Onyx[®] era injetado durante até quatro minutos, esperando-se um minuto para solidificação. O Onyx[®] tornava-se uma massa única que não se fragmentava, não havendo risco de migração de partes dessa massa (Figuras 9 E-G).

Os ciclos eram repetidos até a oclusão desejada do aneurisma e de seu colo, confirmada por angiografia. Nas fases finais da oclusão, quando restavam somente o colo ou parte dele, a injeção do Onyx[®] era extremamente lenta, a fim de se ocluir somente o colo e evitar extravasamento para fora da região do colo (Figuras 9 G a J). Não era necessário mudar a posição do microcateter para ocluir a parte final do aneurisma, pois o Onyx[®] tendia a preencher todos os espaços do saco aneurismático e às vezes eram necessárias várias injeções muito lentas e de pequenas quantidades do produto para que isso ocorresse, parando-se a injeção se o êmbolo tendesse a extravasar.

Após a oclusão desejada ser atingida, aguardava-se 10 minutos antes da retirada do microcateter, o qual era submetido à pressão negativa pela seringa com rosca (0,2 cc de vácuo).

O balão era então insuflado a 2/3 do volume usado durante o procedimento e retirava-se o microcateter, tracionando-o até que ficasse estirado e em seguida puxando-o para fora do aneurisma. A seguir, o balão era esvaziado e retirado, fazendo-se nova angiografia nas projeções de trabalho (Figura 9 J) e um controle global em incidência ântero-posterior e perfil na artéria tratada.

4.5.1 Materiais coadjuvantes no tratamento

Em três casos de aneurisma intracavernoso foi usado estente para reconstruir um novo canal cilíndrico, pois a artéria estava totalmente deformada pelo colo do aneurisma, que envolvia toda a sua circunferência. O estente foi implantado antes do tratamento com Onyx[®] em todos os casos. Em dois pacientes foi usado estente do tipo BX Velocity[®] (*Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA*). Um paciente tinha aneurisma de 22 mm de diâmetro e colo de 6,6 mm, parcialmente trombosado, que vinha sendo acompanhado por imagem e apresentou crescimento, usando-se um estente de 4 mm de diâmetro e 28 mm de comprimento. Estente do tipo Lekton[®] (*Biotronik, AG, Bülach, Switzerland*), de 4 mm de diâmetro e 30 mm de comprimento foi usado no segundo paciente, tendo um aneurisma de 16 mm de diâmetro e colo de 12,2 mm, apresentando paralisia do VI par craniano. Nesse paciente foram usadas ainda espirais do tipo Hydrocoil[®] (Figura 10). No terceiro paciente foi usado um estente do tipo Neuroform[®] de 4,5 mm de diâmetro e 25 mm de comprimento associando-se ainda espirais GDC. O aneurisma desse paciente media 28 mm de diâmetro e o colo era de 11 mm, apresentando-se clinicamente como efeito de massa.

Foram usadas espirais do tipo Hydrocoil[®] no fundo de um aneurisma antes do Onyx[®], em um paciente com aneurisma carótido-oftálmico de 11,5 mm que comprimia o nervo óptico.

Figura 10 – Exemplo de reconstrução total da artéria com a ajuda de estente

10 A – Aneurisma grande, de colo largo, com perda da circunferência da artéria carótida interna ao nível do colo

B

C

10 B e C – Radiografias mostrando estente totalmente circundado por Onyx[®], formando um novo canal arterial (setas)

(continua)

(conclusão)

10 D – ASD de controle 6 meses após o tratamento, mostrando reconstrução total da artéria carótida interna ao nível do colo e oclusão completa do aneurisma

4.6 Controles angiográficos

Em todos os pacientes foram feitos controles angiográficos ao final do tratamento, que era denominado como controle I ou imediato. Os controles posteriores eram feitos aos seis meses (chamado de controle II), aos 18 meses (controle III) e 36 meses após o tratamento (controle IV). Como esses estudos angiográficos não foram feitos exatamente nesses períodos, o intervalo de tempo considerado para o controle II (que representa o primeiro controle após o tratamento em todos os pacientes), foi de dois a 21 meses, de 14 a 24 meses para o controle III e de 36 a 44 meses para o controle IV.

Os controles II foram feitos por meio de ASD em todos os pacientes. Os controles III e IV foram feitos utilizando-se ARM e, se esta deixou dúvida na interpretação, fazia-se estudo por ASD. Os controles foram realizados na projeção de trabalho e em outras incidências adicionais, bem como em projeção padrão ântero-posterior e em perfil seja na ASD ou na ARM.

4.7 Critérios para determinar o grau de oclusão, progressão para oclusão completa, recanalização e estabilidade da oclusão incompleta

Diferentes critérios são utilizados para determinar o grau de oclusão dos aneurismas, alguns deles citando como oclusão satisfatória aquela acima de 90% ou 95% de oclusão do saco aneurismático. O critério mais aceito na literatura é o descrito em 2001 por Roy *et al.* ⁽¹¹⁰⁾ que classificaram o grau de oclusão em três tipos: oclusão completa, quando não há opacificação do colo e do saco aneurismático pelo contraste; colo residual, quando parte do colo se opacifica e aneurisma residual, quando há enchimento do saco aneurismático. Como o objetivo da presente tese é avaliar o grau de oclusão completa, foram considerados somente como critérios, a oclusão completa e incompleta.

4.7.1 Oclusão completa

Foi considerada oclusão completa a não ocorrência de opacificação pelo contraste do colo nem do saco aneurismático nos controles angiográficos. Corresponde a 100% de oclusão (Figuras 9, 10 e 11).

Figura 11 – Exemplo de oclusão completa de dois aneurismas

11 A – ASD com reconstrução 3D, mostrando aneurisma sacular multilobulado do segmento oftálmico da artéria carótida interna esquerda, com 23 mm em seu maior diâmetro. A seta mostra outro pequeno aneurisma na carótida interna supraclinóide

(continua)

(continuação)

11 B – Radiografia após o tratamento do aneurisma maior: a massa do Onyx[®] assume perfeitamente o formato do aneurisma, preenchendo todas as lobulações. Microcateter com balão de modelagem do colo Hyperglide[®] insuflado na artéria carótida interna (seta)

(continua)

(continuação)

11 C – ASD do controle I do aneurisma grande mostrando oclusão completa

11 D – ASD de controle 11 meses após a embolização do aneurisma pequeno (controle II) e 18 meses após embolização do grande (controle III), mostrando que houve oclusão completa dos dois aneurismas

(continua)

(conclusão)

11 E – ASD em outra projeção, confirmando oclusão completa dos dois aneurismas

4.7.2 Oclusão incompleta

A oclusão incompleta deu-se quando ocorreu qualquer opacificação pelo contraste do colo e/ou do saco aneurismático (Figuras 12 e 13) no controle angiográfico ao final do procedimento ou nos controles posteriores.

Figura 12 – Exemplo de aneurisma com oclusão incompleta que progrediu para oclusão completa

12 A

12 B

12 A e 12 B – ASD e reconstrução 3D mostrando dois aneurismas na artéria carótida interna esquerda, com lobulações

(continua)

(continuação)

12 C – Reconstrução 3D com vista posterior. A seta mostra que o colo envolve a carótida interna

12 D – Vista virtual dos aneurismas na reconstrução 3D mostrando o colo envolvendo parte da circunferência da artéria (seta)
(continua)

(continuação)

12 E – Controle imediatamente após a embolização, mostrando oclusão completa do colo dos dois aneurismas, porém com enchimento de parte do corpo do aneurisma maior (seta)

12 F – Controle 6 meses após o tratamento, mostrando progressão para oclusão completa do aneurisma grande (seta)

(continua)

(conclusão)

12 G – Outra projeção, mostrando oclusão completa do aneurisma menor

12 H – ARM 18 meses após o tratamento, mostrando oclusão completa dos dois aneurismas

Figura 13 – Exemplo de aneurisma com oclusão incompleta que progrediu para oclusão completa

13 A – ASD da artéria carótida interna direita com aneurisma grande, de colo largo, próximo à origem da artéria coroidéia anterior e da artéria comunicante posterior

13 B – Controle imediatamente após a embolização, mostrando que persiste opacificação da porção distal do colo (seta)

(continua)

(conclusão)

13 C – Controle 7 meses após o tratamento, mostrando oclusão completa do aneurisma

13 D – Angiografia sem subtração, mostrando linha que separa a massa de Onyx[®] da luz da artéria (seta)

4.7.3 Progressão para oclusão completa

Foram incluídos na progressão para oclusão completa os aneurismas que eram incompletamente ocluídos no controle imediato e que evoluíram para oclusão completa nos controles posteriores (Figuras 12 e 13).

4.7.4 Recanalização

Foi considerado que houve recanalização somente para os aneurismas que estavam completamente ocluídos (100% de oclusão) num determinado controle e apresentaram qualquer opacificação do colo ou do saco aneurismático nos controles posteriores (Figura 14).

Figura 14 – Exemplo de aneurisma que sofreu recanalização. Paciente feminina de 52 anos, com história de cefaléia recente e na investigação foi feito diagnóstico de aneurisma de segmento cavernoso da artéria carótida interna esquerda, parcialmente trombosado

14 A – ASD da artéria carótida interna esquerda mostrando pequeno aneurisma parcialmente trombosado. Tratada clinicamente

14 B – ASD da artéria carótida interna esquerda 6 meses após, quando a paciente teve novo episódio de cefaléia e ptose palpebral esquerda, mostrando grande aumento do aneurisma

(continua)

(continuação)

14 C – Angiografia rotacional com reconstrução 3D mostra aneurisma de 22 mm, parcialmente trombosado (setas mostram parede posterior e inferior retificadas), com colo de 6,6 mm

14 D – Radiografia mostrando a massa do Onyx[®] (seta larga) e o estente implantado na artéria carótida interna (setas finas)

(continua)

(conclusão)

14 E – ASD após o tratamento, mostrando oclusão completa do aneurisma

14 F – Primeiro controle feito após o tratamento (16 meses), mostrando recanalização do colo, em grau discreto (seta)

4.7.5 Grau de estabilidade dos aneurismas com oclusão incompleta

Para os aneurismas considerados incompletamente ocluídos (tratamento parcial) no controle angiográfico ao final do procedimento (controle I), avaliou-se nos controles posteriores se houve ou não aumento do grau de opacificação do colo ou do saco aneurismático, indicando respectivamente instabilidade ou estabilidade do tratamento parcial. Estabilidade foi considerada quando não ocorreu aumento do grau de opacificação do colo ou do saco aneurismático (Figura 15), ou se essa foi menor, porém não há progressão para oclusão completa em relação ao controle anterior. O resultado foi considerado instável, quando ocorreu aumento do grau de oclusão incompleta, ou seja, ocorreu maior opacificação do colo e/ou do saco aneurismático em relação ao controle anterior.

Figura 15 – Exemplo de oclusão incompleta estável. Paciente de 45 anos, que sofreu HSA 4 anos antes do tratamento e apresenta cefaléia intensa diária

15 A – ASD da artéria carótida interna esquerda, mostrando aneurisma grande do segmento A 1, e pequeno de colo largo da artéria comunicante anterior, associado a MAV de diagnóstico fortuito

15 B – Controle I mostrando oclusão incompleta do aneurisma de A 1 (seta)
(continua)

(continuação)

15 C – ASD 10 meses após o tratamento, mostrando oclusão completa do aneurisma da artéria comunicante anterior

15 D – Outra projeção, mostrando que persiste oclusão incompleta e estável do aneurisma do segmento A 1 (seta)

4.8 Avaliação estatística

O percentual cumulativo de oclusão total para todos os aneurismas e, separadamente, para os grupos A, B e C foi determinado pelo método de Kaplan-Meier, com intervalo de confiança (IC) de 95%. O percentual de recanalização foi calculado também pelo método de Kaplan-Meier. Foram feitas análise univariada e multivariada para os fatores preditivos do evento oclusão total nos controles angiográficos imediatos e para os tardios, utilizando-se regressão logística, com valores da razão de chances (*"Odds-Ratio"*) calculado com IC de 95%.

A chance de oclusão total no controle pós embolização imediato foi calculada por meio de regressão logística, considerando o fator preditivo de oclusão completa mais significativo determinado pela análise uni e multivariada.

Foi assumido um nível de significância de 5%. Para entrada no modelo multivariado foram incluídos os parâmetros com nível de significância de até 10%.

4.9 Aprovação dos Comitês de Análises de Projetos de Pesquisas

O projeto de pesquisa da presente tese foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Joaquim da Real e Benemérita

Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo, sob protocolo número CEPesq 332/06 (Anexo 5) e pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob protocolo número 0174/07 (Anexo 6).

Um artigo contendo os dados desta tese foi feito e enviado para publicação na revista “*Neurosurgery*” em 05 de dezembro de 2007, sendo aceito após revisão em 16 de janeiro de 2008, sob número NEU-D-07-01400.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Inicialmente serão apresentados os resultados quanto à incidência de oclusão completa ou incompleta obtidos para o conjunto total dos aneurismas, bem como quanto à ocorrência de progressão para oclusão completa, recanalização, evolução dos aneurismas com oclusão incompleta e a análise estatística destes resultados. Posteriormente será feita apresentação dos resultados para os grupos de aneurismas separadamente, com a respectiva avaliação estatística.

5.1 Resultados em todos os aneurismas

Sessenta e cinco aneurismas (77,4% do total de aneurismas tratados) tiveram o primeiro controle angiográfico após o tratamento (controle II). Segundo o tamanho dos aneurismas, 41 eram do grupo A, 20 do grupo B e quatro do grupo C. Trinta e um aneurismas (36,9% do total de aneurismas tratados) tiveram controle aos 18 meses (controle III). Segundo o tamanho

dos aneurismas, 21 eram do grupo A e 10 do grupo B. Cinco aneurismas (6% do total de aneurismas) tiveram controle aos 36 meses (controle IV). Segundo o tamanho dos aneurismas, três eram do grupo A e dois do grupo B. Durante todo o período de seguimento dos pacientes, foi efetuado contato telefônico com eles e/ou com familiares. O contato foi perdido em oito pacientes e os outros não puderam fazer controle angiográfico por diversas razões: morarem longe de São Paulo, por terem mudado ou saído do emprego e não têm mais direito ao convênio médico, por questões financeiras e por estarem bem e não desejarem fazer os controles. Nesses contatos, os informantes relataram que os pacientes estavam bem, sem déficits adicionais a sua saída do hospital, não havendo relato de acidente vascular cerebral. Como não foram vistos pelo autor do trabalho ou por neurologista que os acompanhou na internação, esses dados não foram computados para fins de estatística.

5.1.1 Grau de oclusão

No controle angiográfico feito ao final da embolização (controle I) para todos os 84 aneurismas, constatou-se oclusão completa em 55 aneurismas (65,5%) e incompleta em 29 (34,5%). Controle II foi feito em 65 aneurismas. Entre estes, 43 tinham oclusão completa no controle I e neste controle, 40 permaneceram com oclusão completa e três sofreram recanalização. Os

outros 22 aneurismas tinham oclusão incompleta no controle I, sendo que 15 evoluíram para oclusão completa, demonstrando índice de progressão para oclusão completa de 68,2% (Tabela 3). Os outros sete aneurismas permaneceram incompletamente ocluídos neste controle.

Tabela 3 – Resultados para todos os aneurismas nos controles I e II, especificando progressão para oclusão completa

Controle I (imediate)			Controle II (6 meses)		
84 aneurismas (100%)			65 aneurismas (77,4%)		
Grau de oclusão	n	%	x / y	Grau de oclusão	
Completa	55	65,5%	43/55	completa	40
				recanalização	3
Incompleta	29	34,5%	22/29	completa	15*
				incompleta	7
Total	84	100%	65/84	65	

Nota: Na coluna controle II foram especificados separadamente os resultados para os aneurismas que tinham oclusão completa e incompleta no controle I

x = número de aneurismas controlados entre os que tinham oclusão completa ou incompleta no controle I

y = número total de aneurismas com oclusão completa ou incompleta no controle I

n = número de aneurismas

* = progressão para oclusão completa de 68,2%

Nos 65 aneurismas com controle II houve oclusão completa em 55 (84,6%), oclusão incompleta em sete (10,8%) e recanalização em três (4,6%). Um segundo controle angiográfico após o tratamento (controle III) foi feito em 31 aneurismas (36,9% do total de aneurismas), mostrando oclusão completa em 28 (90,3%) e incompleta em três (9,7%), sem nenhuma

ocorrência de recanalização (Tabela 4). Controle angiográfico tardio (controle IV) foi feito em cinco pacientes, com quatro aneurismas completamente ocluídos (80%), um com oclusão incompleta estável (20%) e nenhuma recanalização.

Tabela 4 – Resultados do grau de oclusão para todos os aneurismas nos controles I, II e III

Controle I (imediato) 84 aneurismas (100%)			Controle II (6 meses) 65 aneurismas (77,4%)		Controle III (18 meses) 31 aneurismas (36,9%)	
Grau de oclusão	n	%	n	%	n	%
Completa	55	65,5%	55	84,6%	28	90,3%
Incompleta	29	34,5%	7	10,8%	3	9,7%
Recanalização			3	4,6%	0	0%
Total	84	100%	65	100%	31	100%

n = número de aneurismas

5.1.2 Progressão para oclusão completa

Entre os 29 aneurismas que apresentavam oclusão incompleta no controle I, 22 fizeram controle II. Desses, 15 aneurismas tiveram oclusão completa, conferindo ao tratamento um índice de progressão para oclusão completa de 68,2%, como se demonstra na Tabela 3. As Figuras 12 e 13

são exemplos deste tipo de evolução. Nove desses 15 aneurismas foram controlados novamente (controle III) e um foi controlado aos 36 meses, não havendo recanalização em nenhum deles.

5.1.3 Recanalização

Houve recanalização em três aneurismas (4,6%), todas ocorrendo no controle II. Dois aneurismas foram retratados (3,1% dos 65 aneurismas com controle II), um com oclusão total e o outro com nova recanalização no controle posterior. O terceiro aneurisma que sofreu recanalização não foi retratado porque essa era muito discreta.

Um aneurisma era pequeno (grupo A), com diâmetro maior de 6,6 mm e colo de 6,5 mm, de localização carótido-oftálmica e se apresentou clinicamente com HSA 3 meses antes do tratamento. A recanalização ocorreu por recrescimento do aneurisma, sendo retratado com Onyx[®] e sofrendo nova recanalização por recrescimento no controle 11 meses após o segundo tratamento. Esta mesma paciente foi tratada de outro aneurisma grande de segmento cavernoso da artéria carótida interna contralateral, com oclusão incompleta e que evoluiu também com recrescimento no primeiro controle e no controle 22 meses após. Esse outro aneurisma não foi retratado por ser assintomático.

Os outros dois aneurismas que sofreram recanalização eram grandes (grupo B). Um apresentava colo de 6,6 mm e 22 mm no seu maior diâmetro, localizado no segmento cavernoso da carótida interna esquerda, parcialmente trombosado e foi tratado inicialmente com estente e Onyx[®] (Figura 14). A recanalização foi de grau pequeno e não foi retratado. O efeito de massa que apresentava regrediu completamente e não recidivou com a recanalização. O primeiro controle após o tratamento foi feito aos 16 meses, não se sabendo quando ocorreu a recanalização. Esta paciente ainda não realizou outro controle angiográfico.

O terceiro era um aneurisma de segmento oftálmico da artéria carótida interna direita, de 12 mm, multilobulado, com colo de 7,2 mm, que sofreu recanalização e apresentou estenose na carótida interna no controle II. Devido à história familiar de HSA e estenose severa da carótida interna, foi indicado retratamento, que foi feito com estente. O controle imediato mostrou oclusão completa do aneurisma, permanecendo assim nos controles angiográficos feitos aos 8 meses e aos 22 meses após o retratamento.

5.1.4 Evolução dos aneurismas com oclusão incompleta

Dos sete aneurismas que permaneceram com oclusão incompleta no controle II, cinco permaneceram estáveis, com o mesmo grau de

opacificação do aneurisma, como se observa na Figura 15. Desses cinco, dois aneurismas foram controlados posteriormente (controle III nos dois e IV em um) permanecendo estáveis. Os outros dois aneurismas mostraram aumento do grau de opacificação. Um deles era um aneurisma grande, de segmento cavernoso da carótida interna, que apresentou recrescimento nos controles II e III. Não foi retratado devido à localização e por ser assintomático. O outro era um aneurisma gigante de artéria comunicante posterior, que sofreu recanalização após embolização em outro serviço com espirais GDC. Foi tratado com Onyx[®], com oclusão incompleta imediata e apresentou discreto aumento no grau de opacificação no controle II, não sendo retratado.

5.1.5 Avaliação estatística para todos os aneurismas

O percentual cumulativo de oclusão completa em todos os aneurismas, determinado pelo método de Kaplan-Meier (Tabela 5 e Gráfico 1), foi de 65,48% (IC de 95% variando de 55,31 a 75,65) no controle I, evoluindo a 88,41% nos aneurismas controlados aos 9 meses (IC de 95% variando de 80,53 a 96,30), chegando a 91,31% nos aneurismas controlados a partir dos 21 meses (IC de 95% variando de 83,62 a 99,00).

Tabela 5 – Percentual cumulativo de oclusão completa para todos os aneurismas, pelo método de Kaplan-Meier

Meses	% Oclusão Total	Int. Confiança 95%	
0,10	65,48	55,31	75,65
3,00	65,48	---	---
6,00	78,03	68,54	87,52
7,00	86,48	78,24	94,72
9,00	88,41	80,53	96,30
12,00	88,41	88,41	88,41
21,00	91,31	83,62	99,00
22,00	91,31		
23,00	91,31		
36,00	91,31		

Gráfico 1 – Percentual de oclusão completa de todos os aneurismas, calculado pelo método de Kaplan-Meier. Os números indicam os pacientes em avaliação a cada momento

A análise univariada e multivariada dos fatores preditivos do evento oclusão completa, feita no estudo angiográfico pós embolização imediato, mostrou haver relação com o diâmetro do colo do aneurisma ($p = 0,0109$), altura ($p = 0,0119$), diâmetro látero-lateral ($p = 0,0419$) e maior diâmetro do aneurisma ($p = 0,0318$). A relação saco/colo não interferiu significativamente no percentual de oclusão completa ($p = 0,0755$) (Gráfico 2). O fator independente mais importante foi o diâmetro do colo do aneurisma, com razão de chance (“*Odds Ratio*”) de 0,770 e valor de p de 0,0109.

Gráfico 2 – Análise univariada e multivariada dos fatores relacionados à oclusão completa imediata. Valores da razão de chances calculados com IC de 95%

A probabilidade de oclusão completa do aneurisma no controle I foi calculada através de regressão logística, com os coeficientes determinados na análise multivariada em relação ao diâmetro do colo (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Probabilidade de oclusão completa dos aneurismas no controle I
Valores de probabilidade calculados por meio da regressão logística com os coeficientes determinados na análise univariada e multivariada

Na análise univariada e multivariada dos fatores preditivos do evento oclusão completa tardia (até um ano), mostrou haver relação com o diâmetro do colo do aneurisma ($p = 0,0024$), altura ($p = 0,0039$), diâmetro látero-lateral ($p = 0,0060$) e maior diâmetro do aneurisma ($p = 0,0049$), como se observa no Gráfico 4. O fator preditivo do evento oclusão completa tardia, mostrou o diâmetro do colo como fator mais significativo, com razão de chances de 0,624 e valor de $p = 0,0024$.

Gráfico 4 – Análise univariada e multivariada dos fatores preditivos de oclusão completa tardia. Valores da razão de chances calculados com IC de 95%

A avaliação do percentual cumulativo de oclusão completa pelo método de Kaplan-Meier quando aplicada a aneurismas com colo de até 4 mm e aos aneurismas com colo maior de 4 mm, mostra a interferência do diâmetro do colo no grau de oclusão completa. Aneurismas com colo de até 4 mm tiveram oclusão completa no controle pós embolização imediato em 75% dos casos e em 100% dos casos controlados até os 9 meses. Aneurismas com colo maior que 4 mm apresentaram oclusão completa imediata em 61,66% dos casos, evoluindo a oclusão completa aos 7 meses em 81,70% dos casos e chegando a oclusão completa em 86,28% dos casos no controle aos 21 meses (Tabela 6 e Gráfico 5).

Tabela 6 – Percentual de oclusão completa quanto ao colo (método de Kaplan-Meier)

Meses	Colo $\leq$ 4 mm			Colo $>$ 4 mm		
	% Oclusão Total	Int. Confiança 95%		% Oclusão Total	Int. Confiança 95%	
0,100	75,000	57,672	92,328	61,667	49,361	73,972
3,000				61,667		
6,000	91,667	83,333	100,000	71,250	58,947	83,553
7,000	95,833	91,667	100,000	81,705	70,385	93,024
9,000	100,000			81,705		
12,000				81,705		
21,000				86,278	74,773	97,784
22,000				86,278		
23,000				86,278		

Gráfico 5 – Percentual cumulativo de oclusão completa para aneurismas com colo de até 4 mm e com mais de 4 mm, calculado pelo método de Kaplan-Meier. Valor de p calculado pelo método de *Log-rank* na comparação das curvas

5.1.6 Avaliação estatística da recanalização

O percentual cumulativo de livre de recanalização foi calculado pelo método de Kaplan-Meier, a partir dos aneurismas que tiveram inicialmente oclusão completa (Tabela 7 e Gráfico 6). A chance acumulada de recanalização no controle aos 6 meses foi de 3,79%, passando a 7,35% a partir do 16º mês. Nenhum aneurisma sofreu recanalização após o controle II. O aneurisma que recanalizou no controle aos 16 meses, não tinha controle prévio.

Tabela 7 – Percentual cumulativo de recanalização nos estudos angiográficos pelo método de Kaplan-Meier

Meses	% Recanalização		Int. Confiança 95%	
	Livre	Recanalização		
1,000	100	---	---	---
5,000	98,21429	1,785713	96,429	100,000
6,000	96,20992	3,790085	92,420	100,000
12,000	96,20992	---	---	---
14,000	96,20992	---	---	---
16,000	92,64658	7,353416	85,293	100,000
23,000	92,64658	---	---	---

Gráfico 6 – Percentual de livre recanalização dos aneurismas nos estudos angiográficos. Foram considerados apenas os pacientes que tiveram oclusão completa do aneurisma no controle imediato após a embolização. Os números indicam os pacientes em risco a cada momento

Nota: Valores calculados pelo método de Kaplan-Meier.

5.2 Resultados por tamanho dos aneurismas

5.2.1 Grupo A: aneurismas pequenos (maior diâmetro menor que 12 mm) – 50 aneurismas

Nos controles ao fim da embolização (controle I), houve oclusão completa em 37 aneurismas (74%) e oclusão incompleta em 13 (26%). Controle II foi feito em 41 aneurismas (82%). Desses, 30 eram de

aneurismas que tinham oclusão completa no primeiro controle. Nesse controle, 29 permaneceram completamente ocluídos e um sofreu recanalização (2,4%). Os outros 11 aneurismas tinham oclusão incompleta no primeiro controle e desses, 10 evoluíram para oclusão completa, o que representou índice de 90,9% de progressão para oclusão completa. O outro aneurisma permaneceu com o mesmo grau de oclusão incompleta (Tabela 8).

Tabela 8 – Resultados dos controles I e II para os aneurismas do grupo A, especificando progressão para oclusão completa

Controle I (imediato)			Controle II (6 meses)		
50 aneurismas (100%)			41 aneurismas (82%)		
Grau de oclusão	n	%	x / y	Grau de oclusão	
Completa	37	74,0%	30/37	Completa	29
				Recanalização	1
Incompleta	13	26,0%	11/13	Completa	10 *
				Incompleta	1
Total	50		41/50	41	

Nota: Na coluna controle II foram especificados separadamente os resultados para os aneurismas que tinham oclusão completa e incompleta no controle I.

x = número de aneurismas controlados entre os que tinham oclusão completa ou incompleta no controle I

y = número total de aneurismas com oclusão completa ou incompleta no controle I

n = número de aneurismas

* = progressão para oclusão completa de 90,9%

No total, houve oclusão completa em 39 aneurismas (95,1%) no controle II, um aneurisma permaneceu ocluído de forma incompleta (2,4%) e um sofreu recanalização (2,4%).

O aneurisma que recanalizou sofreu recrescimento em grau importante, tendo sido retratado por ter apresentado hemorragia antes do primeiro tratamento. No controle realizado 11 meses depois do retratamento o aneurisma mostrou novo recrescimento. Essa mesma paciente era portadora de um aneurisma grande na artéria carótida interna contralateral, que foi tratado com oclusão incompleta imediata e que também aumentou de dimensões nos controles, não sendo retratado.

Ainda neste grupo, 21 aneurismas (42%) foram controlados uma terceira vez (controle III), havendo oclusão completa em 20 aneurismas (95,2%), com um aneurisma permanecendo com oclusão incompleta (4,8%) e com o mesmo grau verificado no controle imediatamente após o tratamento. Nenhum sofreu recanalização neste controle (Tabela 9). Três aneurismas tiveram controle aos 36 meses (controle IV), permanecendo todos com oclusão completa.

Tabela 9 – Resultados do grau de oclusão dos aneurismas do grupo A, nos controles I, II e III

Controle I (imediate) 50 aneurismas (100,0%)			Controle II (6 meses) 41 aneurismas 82,0%		Controle III (18 meses) 21 aneurismas (42,0%)	
Grau de oclusão	n	%	n	%	n	%
Completa	37	74,0%	39	95,1%	20	95,2%
Incompleta	13	26,0%	1	2,4%	1	4,8%
Recanalização			1	2,4%	0	0%
Total	50	100%	41	100%	21	100%

n = número de aneurismas

5.2.2 Grupo B: aneurismas grandes (maior diâmetro variando de 12 mm até 25 mm) – 30 aneurismas

No controle I houve oclusão completa em 16 aneurismas (53,3%) e incompleta em 14 (46,7%). Dos 16 aneurismas totalmente ocluídos, 11 fizeram controle II, permanecendo oclusão completa em nove e ocorrendo recanalização em dois. Dos 14 aneurismas incompletamente ocluídos no controle I, nove fizeram controle II, havendo progressão para oclusão completa em cinco (55%). Dos outros quatro aneurismas, três permaneceram com o mesmo grau de oclusão incompleta e um sofreu aumento no grau de oclusão incompleta, por recrescimento (Tabela 10).

Esse aneurisma tinha localização no segmento cavernoso da carótida interna esquerda e sofreu recrescimento também no controle III. A mesma paciente tinha um aneurisma pequeno na outra artéria carótida interna que também sofreu recanalização por recrescimento e já foi citada anteriormente.

Tabela 10 – Resultados dos controles I e II para os aneurismas do grupo B, especificando progressão para oclusão completa

Controle I (imediato)			Controle II (6 meses)		
Grau de oclusão	n	%	x / y	Grau de oclusão	
Completa	16	53,3%	11/16	Completa	9
				Recanalização	2
Incompleta	14	46,7%	9/14	Completa	5 *
				Incompleta	4
Total	30		20/30	-	-

Nota: Na coluna controle II foram especificados separadamente os resultados para os aneurismas que tinham oclusão completa e incompleta no controle I.

x = número de aneurismas controlados entre os que tinham oclusão completa ou incompleta no controle I

y = número total de aneurismas com oclusão completa ou incompleta no controle I

n = número de aneurismas

* = progressão para oclusão completa de 55%

De todos os aneurismas deste grupo, 20 (66,7%) fizeram o controle II, havendo oclusão completa em 14 deles (70%), oclusão incompleta em quatro (20%) e recanalização em dois (10%).

Um dos aneurismas recanalizados foi retratado com estente, por apresentar também estenose da artéria carótida interna, tendo outro aneurisma tratado completamente e por ter história familiar de HSA. O outro

aneurisma sofreu recanalização em grau leve, não necessitando retratamento.

Desse grupo de aneurismas, 10 fizeram controle III, havendo oclusão completa em 8 (80%), dois permaneceram com oclusão incompleta (20%) e não houve recanalização neste controle (Tabela 11).

Tabela 11 – Resultados do grau de oclusão dos aneurismas do grupo B nos controles I, II e III

Controle I (imediato) 30 aneurismas (100,0%)			Controle II (6 meses) 20 aneurismas (66,7%)		Controle III (18 meses) 10 aneurismas (33,3%)	
Grau de oclusão	n	%	n	%	n	%
Completa	16	53,3%	14	70,0%	8	80,0%
Incompleta	14	46,7%	4	20,0%	2	20,0%
Recanalização	0	0%	2	10,0%	0	0,0%
Total	30	100%	20	100%	10	100%

n = número de aneurismas

5.2.3 Grupo C: aneurismas gigantes (maior diâmetro acima de 25 mm)

– 4 aneurismas

O controle imediato após a embolização demonstrou oclusão completa em dois aneurismas e incompleta nos outros dois.

No controle II, um dos aneurismas que tinham oclusão completa no controle I sofreu trombose da carótida interna e o outro permaneceu com oclusão completa. Dos aneurismas que tinham oclusão incompleta no controle I um permaneceu com o mesmo grau de oclusão e o outro teve discreto aumento no grau de oclusão incompleta, não sendo retratado. Nenhum paciente desse grupo realizou controle III (Tabela 12).

Tabela 12 – Resultados do grau de oclusão dos aneurismas do grupo C nos controles I e II

Controle I (imediato) 4 aneurismas (100%)			Controle II (6 meses) 4 aneurismas (100%)	
Grau de oclusão	n	%	n	%
Completa	2	50,0%	2 *	50,0%
Incompleta	2	50,0%	2	50,0%
Recanalização	0	0,0%	0	0,0%

Nota: Nenhum desses pacientes realizou controle III.

n = número de aneurismas.

* = um paciente sofreu trombose da artéria carótida interna e do aneurisma.

A Tabela 13 resume os resultados obtidos em todos os aneurismas e em cada grupo de tamanho.

Tabela 13 – Resultados obtidos em todos os aneurismas e, separadamente, para os aneurismas dos grupos A, B e C

	Todos os aneurismas	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Controle I	n = 84	n = 50	n = 30	n = 4
Oclusão completa	55 (65,5%)	37 (74%)	16 (53,3%)	2 (50%)
Oclusão incompleta	29 (34,5%)	13 (26%)	14 (46,7%)	2 (50%)
Controle II	n = 65	n = 41	n = 20	n = 4
Oclusão completa	55 (84,6%)	39 (95,1%)	14 (70%)	2 (50%)
Oclusão incompleta	7 (10,8%)	1 (2,4%)	4 (20%)	2 (50%)
Recanalização	3 (4,6%)	1 (2,4%)	2 (10%)	0
Controle III	n = 31	n = 21	n = 10	n = 0
Oclusão completa	28 (90,3%)	20 (95,2%)	8 (80%)	-
Oclusão incompleta	3 (9,7%)	1 (4,8%)	2 (20%)	-
Recanalização	0	0	0	-

n = número de aneurismas

5.2.4 Avaliação estatística por grupo de aneurismas

O percentual cumulativo de oclusão completa para os grupos de aneurismas foi determinado pelo método de Kaplan-Meier (Tabela 14 e Gráfico 7), demonstrando os seguintes resultados:

- Grupo A – percentagem de oclusão completa imediata de 74% (IC de 95% variando de 61,839 a 86,616), evoluindo para 88,182% (IC de 95% variando de 78,742 a 97,622) no controle aos 6 meses e para 97,636% (IC de 95% variando de 95,273 a 100) a partir do 9º mês.
- Grupo B – percentagem de oclusão completa imediata de 53,33% (IC de 95% variando de 35,37 a 71,19), sendo de 75,802% (IC de 95% variando de 57,236 a 94,369) aos 7 meses e de 83,868 % (IC de 95% variando de 67,737 a 100) aos 21 meses.
- Grupo C – percentagem de oclusão completa imediata de 50% (IC de 95% variando de 0,9888 a 99,0112), assim permanecendo até o primeiro controle posterior, aos 9 meses.

Tabela 14 – Percentual de oclusão completa para os grupos A, B e C calculados pelo método de Kaplan-Meier

Meses	Grupo A – 50 aneurismas			Grupo B – 30 aneurismas			Grupo C – 4 aneurismas		
	% oclusão total	IC de 95%		% oclusão total	IC de 95%		% oclusão total	IC de 95%	
0,100	74,000	61,839	86,161	53,333	35,477	71,190	50,0000	0,9888	99,0112
3,000	74,000	-	-	53,333	-	-	-	-	-
6,000	88,182	78,742	97,622	63,704	44,899	82,509	-	-	-
7,000	95,273	90,545	100,000	75,802	57,236	94,369	50,0000	-	-
9,000	97,636	95,273	100,000	-	-	-	50,0000	-	-
12,000	-	-	-	75,802	-	-	-	-	-
21,000	-	-	-	83,868	67,737	100,000	-	-	-
22,000	-	-	-	83,868	-	-	-	-	-
23,000	97,636	-	-	-	-	-	-	-	-

Gráfico 7 – Percentual cumulativo de oclusão completa para os grupos A, B e C, calculados pelo método de Kaplan-Meier. Valor de p calculado pelo método de *Log-rank* na comparação de curvas. Grupo A: linha azul; Grupo B: linha vermelha; Grupo C: linha verde

5.3 Efeito de massa

Efeito de massa foi a apresentação clínica em oito pacientes, dois deles com compressão do nervo óptico e seis com compressão de pares cranianos do seio cavernoso.

Não houve piora definitiva do efeito de massa em todos os pacientes.

No controle clínico 6 meses após o tratamento, houve cura do efeito de massa em três pacientes, melhora parcial em dois, em um não houve

alteração e em dois houve piora inicial, com regressão ao estado original em 15 dias em um paciente e em 3 meses no outro.

Houve melhora discreta do déficit visual nos dois pacientes com aneurisma comprimindo o nervo óptico. Em um paciente o aneurisma tinha 23 mm em seu maior diâmetro e era parcialmente intracavernoso, tendo ocorrido lesão adicional temporária do VI par craniano após o tratamento, que regrediu totalmente em 3 meses. O outro aneurisma tinha 26 mm de diâmetro e era localizado no segmento oftálmico da artéria carótida interna esquerda.

Entre os pacientes com aneurismas de segmento cavernoso da artéria carótida interna, quatro apresentavam lesões do VI par craniano. Houve regressão completa do déficit em dois pacientes, ambos tratados com estente, um com Hydrocoils[®] e o outro com espirais do tipo GDC como complemento. Piora temporária ocorreu em um paciente, que em 15 dias voltou ao estado anterior, melhorando parcialmente em 3 meses. Um paciente não sofreu modificação na lesão do VI par.

Dois pacientes tinham lesão do III par craniano. Um deles apresentou regressão completa do déficit – tratamento com estente associado (Figura 14) e no outro paciente houve piora do déficit, regredindo em 3 meses ao estado inicial.

Os aneurismas que apresentaram regressão completa da compressão de nervos cranianos do seio cavernoso foram tratados com estente, dois

deles com espirais associadas (Hydrocoil[®] em um e GDC no outro) e 16mm, 28mm e 22 mm.

Os outros aneurismas tinham maior diâmetro de 17 mm (2 aneurismas) e de 18 mm.

Todos esses pacientes apresentavam também cefaléia importante, diária, sendo que cinco deles apresentavam necessidade de analgesia contínua. Em todos, houve regressão completa da cefaléia.

Dois pacientes apresentaram sinais de compressão de nervo craniano após o tratamento, sem os terem antes. Um paciente cursou com compressão do nervo óptico e teve déficit visual parcial definitivo e outro sofreu lesão temporária do VI par.

5.4 Resultados nos pacientes que tiveram HSA

Entre os 10 pacientes que tinham aneurisma roto, cinco foram tratados entre 24 horas e 23 dias após a HSA. Todos os cinco pacientes tinham aneurismas com relação saco/colo próxima de um, tendo ocorrido oclusão completa do aneurisma no controle I em quatro casos e incompleta em um. Uma paciente faleceu um mês após o tratamento por septicemia, tendo desenvolvido vaso espasmo clínico importante. Uma paciente faleceu por isquemia cerebral extensa, tendo ocorrido trombose da artéria carótida interna quatro horas após o tratamento. Uma paciente tem angiografia de

controle 12 meses após o tratamento, havendo oclusão completa do aneurisma, estando assintomática. Os outros dois pacientes desse subgrupo tiveram avaliação clínica 3 meses após o tratamento, estando assintomáticos.

Cinco pacientes foram tratados entre 2 meses e 8 meses após a hemorragia, estando assintomáticos no momento do tratamento. Houve oclusão completa do aneurisma em três pacientes e incompleta em dois. Os dois aneurismas incompletamente ocluídos permanecem estáveis no controle II, estando assintomáticos. A Figura 15 ilustra um desses casos. Uma paciente portadora de aneurisma completamente ocluído apresentou recanalização por recrescimento no controle, sendo retratada e sofrendo novo recrescimento. As outras duas pacientes se recusaram a fazer controle, estando assintomáticas aos 8 meses e aos 12 meses após o tratamento.

5.5 Complicações

5.5.1 Clínicas

A mortalidade geral desta casuística foi de três pacientes (4,3%), estando em dois (2,9%) relacionada ao procedimento (nenhum paciente com aneurisma incidental) e em uma paciente (1,4%) secundária a HSA. Em um

paciente ocorreu déficit incapacitante (1,4%) (GOS – 3) e em quatro pacientes (5,8%) ocorreu déficit permanente leve (presente após seis meses do tratamento, com escore cinco na escala de *Glasgow*), com morbidade total de 7,2%. Adicionalmente, uma paciente desenvolveu hematoma retroperitoneal a partir do local da punção, sendo tratada cirurgicamente sem complicações.

Uma paciente que faleceu apresentou trombose da artéria carótida interna esquerda cerca de quatro horas após a embolização. A paciente, com idade de 86 anos, portava um aneurisma de artéria comunicante posterior esquerda de 8 mm de diâmetro e com relação saco/colo próxima de 1, chegando ao serviço cerca de 48 horas após a HSA, com graduação na escala de Hunt e Hess de quatro e na de Fischer de três. Ela foi mantida entubada após o tratamento, não tendo recebido antiadesivo plaquetário. Quatro horas após, alteração hemodinâmica levou à realização de tomografia computadorizada, que mostrou hipodensidade cortical homolateral. A angiografia realizada a seguir mostrou trombose da artéria carótida interna, que foi recanalizada com sucesso com o uso de balão de modelagem do colo e antiadesivo plaquetário endovenoso tipo Abciximab (*ReoPro - Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN*). A paciente faleceu 9 dias após, por infarto cerebral extenso e septicemia.

Uma paciente de 61 anos, com aneurisma de 18 mm no segmento supraclinóide da artéria carótida interna direita diagnosticado por cefaléia iniciada um mês antes, apresentou HSA cinco horas após o tratamento,

desenvolvendo hidrocefalia aguda e óbito. Houve dissecação de um ramo frontal da artéria cerebral média pelo microguia do microcateter com balão de modelagem do colo, não percebida durante o procedimento e vista retrospectivamente no estudo angiográfico que mostrava a dissecação, sem hemorragia ativa durante o procedimento (Figura 16).

Figura 16 – Complicação do tratamento

16 A – ASD da artéria carótida interna direita mostrando aneurisma de 18 mm, do segmento supraclinóide

(continua)

(continuação)

16 B – Angiografia digital rotacional com reconstrução 3D mostrando colo largo do aneurisma

16 C – Controle ao final da embolização, mostrando oclusão completa do aneurisma

16 D e 16 E – Tomografia computadorizada mostrando HSA difusa, com maior concentração na fissura Silvana direita, edema cerebral e hidrocefalia aguda

(continua)

(conclusão)

16 F – Retrospectivamente, havia sinais de dissecção de um ramo frontal da artéria cerebral média (seta)

Foi observada complicação da HSA inicial em uma paciente de 35 anos com aneurisma de artéria comunicante posterior esquerda de 12,5 mm de maior diâmetro e colo de 8 mm. Ela apresentou HSA 15 dias e sete dias antes do tratamento (Fischer 3, HH IV) e faleceu um mês após por complicações do vaso espasmo e septicemia.

Um paciente de 67 anos do sexo masculino, com aneurisma sintomático de artéria vertebral intradural de 13,3 mm de maior diâmetro e 8,3 mm de colo e que apresentou crescimento em exame de angio-

ressonância magnética, apresentou HSA extensa cerca de oito horas após o tratamento, de origem não esclarecida. Seis meses após, o paciente tinha déficit neurológico grave, com vida dependente (GOS 3).

Dois pacientes apresentaram isquemia no território da artéria cerebral média após a embolização. Um tinha polígono de Willis incompleto e no outro o balão de modelagem do colo ocluía a origem da artéria cerebral média durante o tratamento. Em ambos, o período de oclusão da artéria carótida interna foi de três a quatro minutos e o período de perfusão maior, também de três a quatro minutos. Os dois desenvolveram inicialmente hemiparesia com força grau dois que melhorou na alta hospitalar (10 dias e 12 dias). Nos controles aos seis meses ambos tinham déficit residual leve, com retorno às atividades profissionais e vida independente (GOS=5). O paciente com polígono de Willis incompleto tinha 57 anos e um aneurisma de artéria carótida interna direita supraclinóide de 12 mm, com colo de 7,2 mm e outro aneurisma de 1,9 mm e história de um irmão gêmeo ter falecido por ruptura de aneurisma. O outro paciente, de 48 anos, tinha um aneurisma da artéria carótida interna direita junto à origem da artéria coroidéia anterior de 12,1 mm, com colo de 8,1 mm, sendo um achado incidental de tomografia computadorizada realizada na investigação de cefaléia (Figura 13).

Um paciente do sexo feminino de 61 anos de idade tinha dois aneurismas da artéria carótida interna esquerda (carótido-oftálmico de 10,7 mm e colo de 5 mm e de artéria hipofisária superior com 3,4 mm e colo de 2,8 mm) diagnosticados por investigação de quadro vertiginoso, desenvolveu

coréia no hemicorpo direito por isquemia de núcleo caudado, com controle parcial com tratamento clínico.

Um paciente do sexo feminino, de 52 anos, com aneurisma do segmento cavernoso distal com extensão ao segmento oftálmico medial da artéria carótida interna esquerda, de 18 mm de diâmetro e colo de 10,6 mm, diagnosticado em investigação de cefaléia apresentou déficit visual após o tratamento, provavelmente devido à compressão do nervo óptico no canal óptico. Não havia sinais de embolia para artéria oftálmica no exame de fundo de olho.

A Tabela 15 resume as complicações com consequências clínicas.

Tabela 15 – Resumo das complicações clínicas definitivas. Isquemia – representa isquemia hemodinâmica (por baixa perfusão)

Sexo	Idade	Clínica	Aneurisma		Complicação	Causa
			Local	Diâmetro		
F	86	HSA há 48hs F3 HH4	ACoP E	8 mm	Óbito trombose CI	Sem antiadesivo plaquetário
F	61	Cefaléia recente	Supraclí nóide E	18 mm	Óbito HSA/HIC	Dissecção pelo microguia
F	35	HSA 15 d e 7 d F 3 HH IV	ACoP E	12,5 mm	Óbito	Vasoespasma septicemia
M	67	Cefaléia, crescimento	AV E	13,3 mm	HSA GOS 3	Não identificada
M	57	História familiar	Supraclí nóide D	12 mm	Isquemia GOS 5	Polígono incompleto

(continua)

(conclusão)						
M	48	incidental	Supraclí nóide D	12,1mm	Isquemia GOS 5	Oclusão M1 pelo balão
F	61	incidental	C-oft e H S E	10,7 mm e 3,4 mm	Coréia GOS 5	Isquemia de núcleo caudado esquerdo
F	52	cefaléia	Cav./C- Oft E	18 mm	Visual GOS 5	Compressão

hs – horas

d – dias

HH – escala de Hunt e Hess

F – escala de Fischer

HIC – hipertensão intracraniana aguda

ACoP – artéria comunicante posterior

E – esquerda

D – direita

GOS – escala prognóstica de Glasgow

AV – artéria vertebral

M1 – segmento 1 da artéria cerebral
média

C-oft – segmento carótido-oftálmico da
artéria carótida interna

H S – artéria hipofisária superior

Cav – segmento cavernoso da artéria
carótida interna

5.5.2 Complicações morfológicas

Alterações morfológicas imediatas ou tardias na região do aneurisma foram observadas, sem repercussão clínica. São elas:

5.5.2.1 Oclusão da artéria oftálmica

Houve oclusão da artéria oftálmica em sete pacientes e estenose severa em quatro. Nesses casos, a artéria oftálmica nascia do aneurisma ou ao nível do colo. A oclusão era previsível e foi proposital em todos os casos, por ser inevitável para se conseguir oclusão completa do aneurisma e reconstrução do colo. Em sete pacientes houve recanalização nos estudos

angiográficos posteriores, como mostra o exemplo da Figura 17. Em um paciente a artéria oftálmica permaneceu ocluída no controle. Em três pacientes não houve controle. Em nenhum caso houve sintomas relacionados à oclusão da artéria oftálmica. Em todos os pacientes confirmou-se que a artéria oftálmica era recanalizada por anastomoses com ramos da maxilar interna antes do tratamento. Esse teste era feito por meio de ASD da artéria carótida comum durante a oclusão da artéria carótida interna (e também da artéria oftálmica) pelo balão de modelagem do colo, manobra essa realizada também para verificar oclusão do colo aneurisma.

Figura 17 – Extravasamento do Onyx[®] e oclusão da artéria oftálmica

17 A – ASD com reconstrução 3D 6 meses após tratamento de aneurisma carótido-oftálmico com espirais e técnica de remodelagem do colo, mostrando recanalização do aneurisma. A artéria oftálmica se origina do aneurisma (seta)

17 B – Controle imediato após tratamento com Onyx[®], mostrando oclusão completa do aneurisma. Sub oclusão da artéria oftálmica (seta)

(continua)

(continuação)

17 C – Onyx[®] ocluindo a porção inicial da artéria oftálmica (seta fina). Extravasamento acentuado do Onyx[®] sobre a carótida interna (setas largas)

17 D – Onyx[®] reconstruindo o segmento displásico da artéria (seta larga) e extravasamento (seta fina)

17 E – ASD sem subtração, mostrando recanalização da artéria oftálmica (seta larga) e epitelação sobre o Onyx[®] extravasado (seta fina)

17 F – ASD de controle 18 meses após o tratamento, mostrando artéria oftálmica permeável (seta larga), oclusão completa do aneurisma, sem estenose da carótida interna (seta fina)

5.5.2.2 Extravasamento do Onyx[®]

Considera-se extravasamento quando o Onyx[®] migra para fora da área do colo do aneurisma. Em muitos casos, nos quais é necessária a reconstrução da artéria que se encontra alterada pelo colo largo do aneurisma, o Onyx[®] deve circundar o balão de oclusão, às vezes em toda sua circunferência, para que produza oclusão completa, como se observou nas Figuras 9 M e 17 D (seta larga). Essa situação não é considerada como extravasamento, mas sim como reconstrução do colo e da artéria. Para fins didáticos, consideramos o extravasamento leve, quando há Onyx[®] na região que circunda o colo, por cerca de 1 mm. O extravasamento foi considerado moderado quando o Onyx[®] vai além da região próxima ao colo, por 2 a 3 mm e extravasamento acentuado quando esse ocorre à distância maior (Figura 17). Ocorreu extravasamento em 18 aneurismas (21,4%), sendo leve em 10, moderado em seis e acentuado em dois. Não houve trombo embolia relacionada ao extravasamento nesses pacientes. Os controles angiográficos posteriores mostraram re-epitalização completa sobre a área onde houve o extravasamento, como se observa nas Figuras 17 E e F.

5.5.2.3 Estenose e trombose da artéria carótida interna

Além da oclusão aguda da artéria carótida interna já relatada, foi verificada trombose assintomática da artéria carótida interna em uma paciente no controle angiográfico 5 meses após o tratamento. A paciente tinha um aneurisma intracavernoso gigante que foi tratado, além de outro aneurisma também intracavernoso homolateral e outro carótido-oftálmico contralateral. A artéria carótida interna era bastante deformada pelos dois aneurismas, apresentando estenose por compressão e havia uma artéria trigeminal persistente calibrosa, levando a um baixo fluxo na artéria carótida interna distal e artéria comunicante posterior homolateral também calibrosa.

Estenose severa da artéria carótida interna ocorreu em 4 aneurismas (5,8% dos pacientes). Um paciente tinha aneurisma da artéria carótida interna supra-clinóide de 12 mm (Grupo B), com colo de 7,2 mm. Dois aneurismas eram carótido-oftálmicos e um era da artéria carótida interna supra-clinóide, com diâmetro máximo de 8 mm, 5 mm e 11,2 mm, tendo colo de 5 mm, 2,8 mm e 7,2 mm respectivamente. Dois pacientes tinham outro aneurisma pequeno nas proximidades, e em um deles o segundo aneurisma estava incluído na estenose. Esse último paciente tinha um aneurisma pequeno, de base larga e que foi tratado somente com estente, desenvolvendo estenose também ao nível do estente (Figura 18). Uma paciente tinha doença do colágeno e outra interrompeu a medicação antiadesiva plaquetária por um mês, por apresentar hematoma

retroperitoneal que foi tratado cirurgicamente. Extravasamento do Onyx[®] estava presente em grau leve em todos. Como a estenose da artéria carótida interna era severa, foi feito tratamento nos quatro pacientes. Usou-se estente pré-montado em balão em um paciente (aneurisma do grupo B) e angioplastia simples nos outros três (Figura 18). Houve regressão da estenose em todos. Controle angiográfico posterior foi feito em três pacientes, aos 3 meses, 17 meses e 21 meses após a angioplastia, sem estenose residual. Um paciente ainda não fez controle. Nenhum deles apresentou sintomas devido à estenose ou ao seu tratamento.

Figura 18 – Estenose da artéria carótida interna pós embolização de dois aneurismas com Onyx[®] e de um aneurisma com estente Neuroform 3[®]. Paciente com história familiar de HSA, com aneurismas múltiplos

18 A – ASD pré embolização da artéria carótida interna direita: aneurisma bilobulado de base larga

18 B – ASD da artéria carótida interna esquerda, mostrando dois aneurismas pequenos com relação saco/colo <1,5
(continua)

18 C – ASD da artéria carótida interna esquerda imediatamente após a embolização com Onyx[®], mostrando oclusão completa dos dois aneurismas

(continuação)

18 D – Controle sete meses após a embolização, mostrando severa estenose da carótida interna esquerda (seta)

18 E – ASD sem subtração, mostrando leve extravasamento de Onyx[®] entre os aneurismas (seta fina)

18 F – ASD após angioplastia simples, demonstrando regressão da estenose

(continua)

(conclusão)

18 G – Controle 6 meses após angioplastia, com leve diminuição de calibre da carótida interna em relação ao diâmetro antes do tratamento

18 H – ASD da artéria carótida interna direita 7 meses após colocação do estente, mostrando moderada estenose da artéria carótida interna (seta fina)

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

As técnicas endovasculares para tratamento de aneurismas saculares intracranianos apresentaram evolução considerável nos últimos anos, sobretudo após a introdução das espirais destacáveis do tipo GDC. Com a experiência adquirida e evolução dos materiais, tornaram-se progressivamente uma opção ao tratamento cirúrgico comprovadamente aceita para o manuseio da maioria dessas lesões, tanto para os aneurismas rotos quanto para os não rotos, porque apresentam índices mais baixos estatisticamente significativos de morbi-mortalidade. Em publicações comparando os resultados do tratamento cirúrgico e do endovascular de aneurismas não rotos, a morbi-mortalidade varia de 13,5% a 25% no tratamento cirúrgico e de 7% a 10% no endovascular, com mortalidade oscilando de 2,3% a 3,5% no tratamento cirúrgico e de 0,4% a 0,5% no endovascular ^(12, 26, 149 - 152).

Na presente casuística não houve mortalidade entre os aneurismas incidentais, ocorrendo morbidade de 5,9% (dois casos entre os 34 pacientes com aneurisma incidental), o que mostrou que a técnica, apesar de mais

complexa do que a técnica simples de um só microcateter, não apresentou maior índice de complicações. Considerando-se os 59 aneurismas não rotos desta casuística, um paciente tratado de aneurisma grande e sintomático faleceu (1,7%) e cinco pacientes (8,5%) tiveram déficit definitivo, com escore três em um paciente e um em quatro pacientes na escala GOS (Tabela 15).

Um estudo comparando os resultados das duas modalidades no tratamento de aneurismas rotos mostra diferença na morbi-mortalidade estatisticamente significativa, com vantagem do método endovascular, mas com maior incidência de novo sangramento nessa técnica, porém sem repercussão estatisticamente significativa na comparação dos resultados ^(7, 13).

Apesar desses aspectos, desde os primeiros trabalhos publicados sobre a técnica endovascular com espirais destacáveis do tipo GDC, é relatada com preocupação a ocorrência de oclusão incompleta e de recanalização de certos aneurismas, com conseqüente maior risco de hemorragia ^(6, 14, 17). O tratamento endovascular com técnica simples tem ótimos resultados para os aneurismas pequenos de colo pequeno, porém para os aneurismas de colo largo, a oclusão completa é mais difícil ^(14, 28).

Em sua casuística desse tratamento publicada em 2000, Hayakawa *et al.* ⁽¹⁹⁾ relatam índice de recanalização de 17% nos aneurismas pequenos de colo pequeno, aumentando para 42% nos aneurismas pequenos de colo largo e para 87% e 90% nos grandes e gigantes, respectivamente.

Murayama *et al.* ⁽²¹⁾ em 2003 também demonstram alto índice de recanalização nos aneurismas pequenos de colo largo.

Além do diâmetro do colo e do formato do aneurisma, outros fatores como, por exemplo, tamanho, trombose parcial, fluxo e quantidade de espirais usadas em relação ao volume do saco aneurismático, se relacionam à maior dificuldade na oclusão endovascular completa, como se mostra no Diagrama um. A angiografia com técnica rotacional e reconstrução 3D fornece dados importantes para a avaliação do colo do aneurisma e para se entender as dificuldades na oclusão completa. Não só o diâmetro do colo é importante, mas também a sua superfície, como se observa nas imagens virtuais do aneurisma. O cálculo da superfície do colo tem uma relação elevada ao quadrado do raio do colo, fazendo com que pequeno aumento no diâmetro do colo leve a um grande aumento na sua superfície. Quando esse diâmetro passa a ser maior do que o da artéria, esta perde progressivamente seu formato cilíndrico, incorporando-se progressivamente às paredes do aneurisma, como se demonstra nas imagens da Figura 19, levando à necessidade de se remodelar e reconstruir o colo e a artéria, para dar-lhe novamente uma configuração cilíndrica. Portanto, para os aneurismas com colo largo e para os grandes e gigantes, há necessidade do uso de técnicas endovasculares avançadas a fim de aumentar o índice de oclusão completa e de diminuir o de recanalização.

Figura 19 – Reconstrução 3D com imagens virtuais do interior de aneurisma de colo largo e simulação do tratamento

19 A – Reconstrução 3D da artéria carótida interna, com aneurisma de 18 mm de diâmetro e colo de 9 mm. Ao nível do colo, a artéria está bastante deformada (seta)

(continua)

(continuação)

19 B – Imagem virtual com corte do corpo do aneurisma e visão virtual a partir do fundo para a artéria. A seta fina mostra a artéria normal e a seta larga a perda de sua circunferência ao nível do colo

19 C – Imagem virtual com corte perpendicular à artéria, mostrando a artéria normal (seta fina) e ao nível do colo (seta larga)

(continua)

(continuação)

19 D – Imagem virtual com as paredes do aneurisma e da artéria transparentes, mostrando estente ou balão cruzando o colo em cor amarela (setas finas). O aneurisma, em azul, envolve o estente ou balão de modelagem (seta larga)

(continua)

(conclusão)

19 E – Imagem virtual transparente a partir do fundo do aneurisma para o seu colo, mostrando que há necessidade de se ocluir o espaço ao redor do balão ou do estente (seta larga) para reconstruir a artéria. As setas finas mostram por transparência a artéria normal fora do aneurisma

A técnica com uso de Onyx[®] foi escolhida no serviço para tratar os aneurismas intracranianos de colo largo porque atua em três diferentes fatores relacionados à maior dificuldade de oclusão completa desses aneurismas: ocupa 100% ou quase 100% do volume do aneurisma, usa técnica para reconstruir o colo e a artéria, produzindo uma cobertura de toda a superfície do colo com uma massa lisa e homogênea e induz maior reação de neo-epitelização ao nível do colo em relação às espirais de platina (Figuras 4-6, 9 e 10) ^(34, 50). Todos os outros materiais e técnicas avançadas atuam em um ou dois fatores somente. A importância desses três fatores para se chegar à oclusão completa e estável do aneurisma é relatada por vários autores ^(27, 28, 31, 32, 43, 100, 153 - 155).

Estudos histopatológicos de aneurismas em humanos tratados com espirais GDC comprovam trabalhos laboratoriais com animais, demonstrando uma discreta cobertura endotelial ao nível do colo, sugerindo que essa é mais completa nos aneurismas pequenos com colo pequeno e está diretamente relacionada à quantidade de espirais cobrindo o colo e também que uma maior quantidade de espirais dentro do aneurisma levaria a um processo mais intenso de organização do trombo intra-aneurismático ^(156, 157).

A casuística apresentada nesta tese difere de outras publicadas com o uso de Onyx[®] porque incluiu somente aneurismas de colo largo e por ter um maior número de aneurismas pequenos. Os resultados desta casuística

foram excelentes, sendo superiores aos de outros materiais e técnicas endovasculares, como se comenta a seguir.

6.1 Comparação dos resultados desta casuística com os de outros materiais e técnicas avançadas

A comparação dos resultados desta casuística com os de outros materiais e técnicas avançadas publicados na literatura é difícil porque existem poucos artigos considerando os mesmos parâmetros de aneurismas e com acompanhamento semelhante.

A seguir será feita comparação dos resultados da presente casuística com os publicados utilizando-se materiais e técnicas avançadas para tratamento de aneurismas em sua maioria pequenos e posteriormente para os aneurismas pequenos de colo largo, para os aneurismas grandes e gigantes, bem como com aquelas cujos resultados foram publicados com Onyx[®].

6.1.1 Aneurismas pequenos de colo pequeno

Analisando os diferentes parâmetros relacionados na Tabela 16, vemos que o tratamento com Onyx[®] produziu resultados melhores, mesmo

quando comparados com os de aneurismas de tratamento mais simples. Alguns autores especificam e outros não os seus resultados em relação ao tipo de aneurisma. Será feito um comentário comparativo dos trabalhos em ordem decrescente a partir dos melhores resultados.

Tabela 16 – Resultados de materiais e técnicas avançadas no tratamento endovascular de aneurismas intracranianos

Autor (número)	Material ou técnica	Tipo de aneurisma	nº de aneurismas	% oclusão completa	% recanalização	% progressão p/ oclusão completa	% retratamento	% morbidade	Controle	
									Tempo	% oclusão completa
Nieman (100)	micrus 3D	115 an < 10 mm 26 an > 10 mm	141	74	-	-	3,5	-	2 m a 22 m	79
Vallée (43)	micrus 3D	colo < 4 mm 80% an < 10 mm	116	72	-	-	-	-	-	-
Vallée (155)	micrus 3D	colo < 4 mm 79% an < 10 mm	39	79	-	-	-	7	-	-
Taschner (44)	matrix ®	< 15 mm	25	68	23,5	50	12	-	6 m	68
Fiorella (153)	matrix ®	65 an colo < 4 mm 65 an < 10 mm	82	17	35,7	27	-	-	1,5 a 22 m	-
Moret ⁽²⁸⁾	modelagem	2 a 20 mm 93% < 15 mm 24 an < 5 mm	52	73	4,8	20	4	2	3-15 m	71%
Moret ⁽²⁸⁾	modelagem	colo < 4 mm	26	92	-	-	-	-	-	-
Fiorella (158)	neuroform®	média 9 mm	22	35,4*	-	-	-	-	-	-
Fiorella (159)	neuroform®	média 8 mm	74	45,9*	23	-	18	9	-	-
Berenstein (41)	hydrocoil®	69 an < 10 mm 32 an 10-25 mm 3 an > 25 mm	104	34	21**	35	-	6	0-31 m	47%

(continua)

(conclusão)

an = aneurisma

m = meses

mm = milímetros

(número) = entre parênteses indica o número da referência bibliográfica do autor

* = autor considera oclusão de 95% a 100%

** = o índice de recanalização foi de 0% para os aneurismas pequenos de colo pequeno, 57% para os aneurismas pequenos de colo largo e de 27% nos aneurismas grandes

Oclusão completa: Na Tabela 16, a maioria dos aneurismas é menor que 10 mm, com oclusão completa variando de 17% a 92% no controle imediato, chegando a 79% no controle tardio.

Moret *et al.* ⁽²⁸⁾ em 1997 relatam oclusão completa ao final da embolização em 92% dos 26 aneurismas com colo pequeno tratados com a técnica de modelagem do colo, sem especificarem o tamanho dos aneurismas deste subgrupo nem a relação saco/colo, mas referem que 24 entre os 52 da casuística total são menores que 5 mm. Considerando-se todos os aneurismas, oclusão completa imediata ocorre em 73% dos aneurismas e em 71% nos controles entre 3 meses e 15 meses. Relatam progressão para oclusão completa em 20% dos casos e recanalização em 4%. Nos aneurismas de colo largo, oclusão completa é de 61%.

Na presente casuística com o uso de Onyx[®] houve percentual cumulativo de oclusão completa imediata em 75% dos casos de aneurismas com colo menor que 4 mm e em 100% aos nove meses. Todos os aneurismas de colo pequeno tinham relação saco/colo < 1,5. A progressão para oclusão completa foi de 90,9% para os aneurismas menores que 12

Ronie Leo Piske

mm, em que se incluíam todos os de colo < 4 mm e o índice de recanalização foi de 2,4%. Embora não sejam citados os resultados tardios para os aneurismas de colo < 4 mm nem a relação saco/colo desse subgrupo com a técnica de modelagem de colo, seus resultados chegam a índices bastante próximos aos obtidos na presente casuística.

Vallée *et al.* ⁽¹⁵⁴⁾ em 2005, usando espirais do tipo Micrus[®] em aneurismas menores de 10 mm e de colo < 4 mm, relatam oclusão completa imediata em até 79% dos casos. Na presente casuística, aneurismas pequenos tiveram oclusão completa em 74% dos casos no controle imediato e em 95,2% aos 18 meses (sendo aneurismas de colo largo e de diâmetro menor que 12 mm).

Taschner *et al.* ⁽⁴⁴⁾ em 2005 obtêm oclusão completa em 68% dos aneurismas menores que 15 mm (não especificam o tamanho do colo) tratados com espirais do tipo Matrix[®]. Esse resultado é bastante superior ao descrito em 2006 por Fiorella *et al.* ⁽¹⁵³⁾ com o mesmo material.

Os resultados com o uso de estente do tipo Neuroform[®] e espirais do tipo Hydrocoil[®] mostram baixos índices de oclusão completa. O estente implantado dificulta o cateterismo do saco aneurismático, sobretudo quando é necessário mudar a posição do microcateter para terminar a oclusão completa do aneurisma. Como sua força radial é baixa, ele pode ser comprimido pelas espirais, dificultando a introdução de mais espirais no aneurisma.

O motivo de as espirais Hydrocoil[®] terem tido baixo índice de oclusão completa está talvez relacionado à sua maior rigidez, impedindo introdução de um número maior delas no aneurisma. Esse fato anula a vantagem da sua expansão quando em contato com o sangue. Talvez melhores resultados se obtenham com a associação com estente e/ou modelagem do colo.

Recanalização: o menor índice de recanalização ocorreu com a técnica de modelagem do colo, provavelmente porque é a mais eficaz entre as outras em permitir a introdução de um volume maior de espirais no aneurisma, impedindo a compactação e recanalização, principalmente nos aneurismas pequenos. Na casuística de Moret *et al.* ⁽²⁸⁾ de 1997 existem 24 aneurismas (46% do total) menores que 5 mm e este fator certamente influencia a baixa ocorrência de recanalização.

Estudos de laboratório demonstram que as espirais do tipo Matrix[®] perdem volume porque a droga que a recobre é absorvida e os aneurismas diminuem cerca de 18% de seu volume tardiamente ⁽³⁹⁾, explicando talvez os altos índices de recanalização observados. Outro fator é a maior rigidez dessas espirais, que talvez impeça a introdução de maior volume no saco aneurismático. Aparentemente esses dois fatores anulam o benefício da adição de droga nestas espirais.

As espirais do tipo Hydrocoil[®] apresentam recanalização em 57% dos aneurismas pequenos de colo largo, resultado esse que surpreende e deve ser mais bem entendido com casuísticas maiores e estudos animais, para

avaliar o grau de epitelização induzido por elas. Além disso, induz a complicações como hidrocefalia. Na casuística de Berenstein *et al.* ⁽⁴¹⁾ de 2006 ocorre novo sangramento em 3 aneurismas, o que também é uma complicação a ser investigada.

Progressão para oclusão completa: o melhor índice ocorre com espirais do tipo Matrix [®], em aneurismas menores de 15mm de diâmetro, sendo um índice bem inferior ao obtido com Onyx [®] e bastante superior à casuística de Fiorella *et al.* ⁽¹⁵³⁾ de 2006, em que a maioria dos aneurismas tinha colo < 4 mm, o que teoricamente deveria apresentar maior progressão do grau de oclusão.

Retratamento: Este índice variou de 3,5 a 18%. As espirais do tipo Micrus [®] produzem um tratamento relativamente estável, não levando à indicação de retratar os aneurismas, por serem mais macias e poder ser inseridas em maior quantidade nos aneurismas.

Morbidade: os índices de morbidades nessas casuísticas não foram muito superiores aos do tratamento endovascular para aneurismas em geral, pois incluem aneurismas rotos e não rotos. Um índice de complicações maior é visto com o uso de estente, havendo ainda grandes problemas técnicos a serem resolvidos, ocorrendo alto índice de dificuldade em se atingir o local do aneurisma, em liberar o estente no local adequado e em se cateterizar o aneurisma para posterior tratamento com espirais em muitos casos, havendo inclusive deslocamento do estente nessa tentativa. Muitos

autores implantam o estente e fazem o tratamento com espirais em outra sessão, devido a essas dificuldades ^(48, 98, 99).

6.1.2 Aneurismas pequenos de colo largo

A Tabela 17 resume os resultados do tratamento endovascular com materiais e técnicas avançadas para aneurismas de colo largo. Os resultados são superiores aos do tratamento com técnica simples para estes aneurismas e mostram índices de oclusão completa menores que os obtidos para aneurismas de colo pequeno (comparar com Tabela 16).

Tabela 17 – Resultados de materiais e técnicas avançadas no tratamento endovascular de aneurismas intracranianos de colo largo

Autor (número)	Material ou técnica	Tipo de aneurisma (colo e tamanho em mm)	nº de an	% oclusão completa	% recanalização	% progressão p/oclusão completa	%retratamento	%morbidade	Controle	
									Tempo (m)	% oclusão completa
Vallée ⁽¹⁵⁴⁾	micrus 3D	colo > 4 79%<10	23	70	-	-	-	4	-	-
Vallée ⁽⁴³⁾	micrus 3D	colo > 4 80%<10	44	68	-	-	-	2	-	-
Moret ⁽²⁸⁾	modela gem	colo > 4 22<15	26	61	-	-	-	-	-	-
Lefkowitz ⁽¹⁰⁷⁾	modela gem	colo > 4 57%>11	23	83	0	0	-	4	10	83

(continua)

(conclusão)										
Fiorella ⁽¹⁵⁸⁾	neuro-form	colo > 4 Rs/c<1,5 média 9	13	8	-	-	-	16	-	-
Benitez ⁽⁴⁸⁾	neuro-form	colo > 4 <12	49	57	-	-	-	11	-	-
Souza ⁽⁹⁹⁾	neuro-form3	colo>4,5 4-20	17	18	-	-	-	6	-	-
Sani ⁽⁹⁸⁾	neuro-form	colo 3 a 5 média 5,2	10	90 *			10	0	6	90 *
Kiss ⁽⁴⁹⁾	estente Leo	colo>4 6-30	24	56	12		12	0	3- 12	55
Berenstein ⁽⁴¹⁾	hydro-coil	colo>4 an<10	27	33	57	35				

mm = milímetros

an = aneurisma

m = meses

(número) = entre parênteses indica o número da Referência bibliográfica do autor

* = autor considera oclusão completa ou satisfatória no resultado. Algumas porcentagens foram arredondadas para facilitar a leitura

A técnica de modelagem de colo promove oclusão completa de 61 a 83% dos aneurismas e o resultado parece estável nos controles, embora o número de pacientes seja pequeno nessa casuística e se refira a todos os aneurismas ⁽¹⁰⁷⁾. Moret *et al.* ⁽²⁸⁾ em 1997 referem 20% de progressão para oclusão completa, enquanto Lefkowitz *et al.* ⁽¹⁰⁷⁾ em 1999 não citam pacientes com essa evolução. Os resultados com espirais Micrus 3D também apresentam índices melhores que as espirais simples, demonstrando que o formato da espiral é um fator importante para se chegar à oclusão completa. Os pacientes tratados com estente dos tipos Neuroform[®] e Leo tiveram índices de oclusão completa menores e índices de

complicações bastante superiores aos outros materiais. A porcentagem de oclusão completa variou muito entre os diferentes autores, indo de 8% a 90%. Fiorella *et al.* ^(158, 159) em 2004 e em 2005 relatam problemas para liberar o estente em 40% dos casos e em 2004 Benitez *et al.* ⁽⁴⁸⁾ descrevem a mesma dificuldade em 16,7%. Em 2005 Souza *et al.* ⁽⁹⁹⁾ relatam complicações técnicas em 23,5%. Sani *et al.* ⁽⁹⁸⁾ também em 2005 relatam o tratamento de 10 aneurismas menores de 8 mm com estente Neuroform[®], referindo oclusão “satisfatória” em 90% dos casos, sem especificar o grau de oclusão. Para o tratamento de aneurismas maiores, de até 20 mm, o índice de oclusão é de 17,6% ⁽⁹⁹⁾.

Teoricamente o uso do estente tem um objetivo lógico, porém muitas melhorias são necessárias para resolver os problemas de navegabilidade e do sistema de liberação, bem como da ocorrência de complicações tromboembólicas durante o procedimento. Há necessidade de um número maior de pacientes e de seguimento mais longo para confirmar a estabilidade do tratamento.

Na presente casuística foi obtido um índice de oclusão completa superior às outras técnicas para os aneurismas pequenos de colo largo, que variou de 74% no controle imediato a 95,2% nos controles tardios, com a vantagem de mostrar seguimento por médio prazo, demonstrando estabilidade do tratamento nesse período.

6.1.3 Aneurismas grandes e gigantes

Devido ao próprio tamanho a maioria dos aneurismas grandes e gigantes tem colo largo e promove distorção na artéria de onde se originam, levando a uma maior dificuldade em seu tratamento. O índice de oclusão completa de aneurismas grandes e gigantes com espirais regulares é baixo, com índice de recanalização que chega a 90% ⁽¹⁴⁾. Em 2006 Berenstein *et al.* ⁽⁴¹⁾ mostram oclusão completa de aneurismas grandes (com diâmetro máximo variando de 10 mm a 25 mm) em 12,5% dos casos, com índice de recanalização de 27%, usando Hydrocoil[®]. O índice de oclusão completa é baixo, porém o resultado é mais estável, com menos recanalização em relação às espirais regulares. Esse fato pode estar relacionado a um maior grau de oclusão volumétrica da espiral com gel, que chega a ocupar 73% do volume do aneurisma.

Poucas casuísticas usando técnicas melhoradas se referem a tratamento de aneurismas maiores que 12 mm. Lefkowitz *et al.* ⁽¹⁰⁷⁾ em 1999 tratam 23 aneurismas com técnica de modelagem do colo, em que 57% são maiores que 11 mm, chegando à oclusão completa de 83% para o conjunto de todos os aneurismas da casuística. Em 2006 Kiss *et al.* ⁽⁴⁹⁾ tratam com estente Leo e espirais 23 aneurismas, sendo 16 maiores de 10mm, chegando à oclusão completa em 56% de todos os casos, ocorrendo recanalização em 16,6%.

Até o momento, não se demonstrou vantagem nas técnicas melhoradas para este tipo de aneurisma, porém séries maiores e com seguimento mais longo são necessárias. Com o uso de Onyx[®] é reportado índice de oclusão completa imediata variando de 53% a 78% para aneurismas grandes, de 47% a 82% para os gigantes e de oclusão completa tardia oscilando de 61% a 77% nos aneurismas grandes e de 53% a 80% nos gigantes^(14, 41, 55).

Na presente casuística, o percentual de oclusão completa imediata foi de 53% e tardia de 80% para os aneurismas grandes, com índice de recanalização de 4,6% e retratamento em 3,3% dos casos.

6.2 Comparação dos resultados desta casuística com outras usando Onyx[®]

A Tabela 18 mostra os resultados obtidos nesta casuística e em outras publicadas com o uso de Onyx[®] no tratamento de aneurismas intracranianos. Existe diferença importante no índice de oclusão completa no controle imediato provavelmente devido ao tipo de avaliação feita para considerar oclusão completa, o que foi bastante rígido na presente casuística. Lubicz *et al.*⁽⁵³⁾ em 2005 consideram oclusão completa no controle imediato baseado nos achados dos controles tardios, alterando retrospectivamente os resultados.

Tabela 18 – Comparação dos resultados da presente casuística com os de outros autores usando Onyx[®] no tratamento de aneurismas intracranianos

Autor (número)	n	Controle imediato n / % oclusão completa			Controle tardio % oclusão completa				Material associado *	Recanalização (%)	Retratamento (%)	Morbidade (%)	Mortalidade (%)
		peq	gr	gig	Tempo	peq	gr	gig					
Mawad (51)	11			11/82	3-6			80	est 11	9		9	9
CAMEO (52)	100	21/75	60/55	19/47	3-12	87/93	61/77	53/57	est 17	10	10	9	4
Lubicz (53)	39	11/100	28/64		18	82	68		est 15	27	10	7	3
Weber (54)	22	22/88			13	91			0	10	0	4,5	0
Cekirge (55)	100	65/97	14/78	21/76	3-6	10/0	62	65	est 25	12	6	8,3	3,2
Piske	84	50/74	30/53	4/50	18	95	80	50	est 1 est + esp 2 esp 1	4,6	3,1	7,2	4,3

Nota: Piske representa a presente casuística;

n = número de aneurismas

% = porcentagem

peq = pequeno

gr = grande

gig = gigante

m = meses

est = estente

esp = espiral

(número) = entre parênteses indica o número da Referência bibliográfica do autor

Tempo = tempo em meses do controle angiográfico tardio

***** = o número indica o número dos casos em que este material foi usado

Somente o estudo CAMEO ⁽⁵²⁾ publicado em 2004 cita especificamente o índice de progressão para oclusão completa, que foi de 8,3%, bastante diferente do que encontramos nesta casuística, refletindo provavelmente diferenças na rigorosidade da avaliação de oclusão completa imediata. Os outros autores não citam esse índice, porém a porcentagem de oclusão completa aumenta nos controles tardios, inferindo progressão para oclusão completa. Nos controles tardios os resultados são similares entre as diferentes casuísticas.

Lubicz *et al.* ⁽⁵³⁾ em 2005 relatam índice de recanalização em 26,8% de todos os aneurismas, sendo de 32% para o grupo de aneurismas grandes e gigantes e referem à trombose parcial presente antes do tratamento e ao não uso de estente como fatores relacionados a esse evento. Em 2006 Cekirge *et al.* ⁽⁵⁵⁾ correlacionam a maior incidência de recanalização aos casos nos quais não é usado estente (36% dos aneurismas grandes e gigantes). No grupo de aneurismas grandes e gigantes onde foi usado stent, recanalização ocorre em 4% dos casos.

Na presente casuística, foi usado estente somente em três casos, e ocorreu recanalização em dois aneurismas grandes (10% dos casos deste grupo), num dos quais foi usado estente (Figura 14) e a recanalização pareceu estar relacionada à trombose parcial previamente existente, que deslocaria a massa de Onyx[®]. A diferença nesses resultados é devida ao pequeno número de aneurismas parcialmente trombosados na presente

casuística. O outro aneurisma desta casuística que tinha trombose parcial era gigante e foi incompletamente ocluído, sofrendo posteriormente aumento no grau de oclusão incompleta.

Os índices de morbi-mortalidade foram semelhantes aos desta casuística e similares aos de outras técnicas, exceto as com uso de estente, onde esses foram maiores.

Uma vantagem do uso do Onyx[®] em relação a outros materiais é a estabilidade mais precoce adquirida com o tratamento, referida por todos os autores com esse produto. Os aneurismas tratados com espirais do tipo GDC sofrem recanalização mesmo nos controles após um ano⁽³⁰⁾. No estudo CAMEO⁽⁵²⁾ publicado em 2004 e na casuística de 2006 de Cekirge *et al.*⁽⁵⁵⁾, o primeiro controle após o tratamento é feito aos 3 meses e todas as alterações observadas quanto ao grau de oclusão dos aneurismas ocorrem somente naquele intervalo, sem haver novas mudanças nos controles posteriores, de até cinco anos⁽⁵⁵⁾. Os demais autores fazem o primeiro controle aos 6 meses e as alterações ocorrem também somente no período citado.

Na presente casuística houve o mesmo, onde todas as alterações foram observadas somente entre o controle imediato e o controle II, salvo em um paciente que apresentou recrescimento em dois aneurismas que continuaram crescendo além do período desse controle.

Outro aspecto bastante diferente entre o tratamento com Onyx[®] e com outros materiais e técnicas é que o grau de oclusão incompleta no

tratamento com Onyx[®] é bastante pequeno. É comum ser citado que o tratamento com espirais leva à oclusão de menos de 90% do volume do aneurisma, sobretudo nos grandes e gigantes. Com Onyx[®], a oclusão incompleta representou na presente casuística sempre um grau próximo a 100% e nunca foi inferior a 95% do volume do aneurisma, mesmo nos aneurismas grandes e gigantes (Figuras 12, 13 e 15), demonstrando provavelmente um tratamento mais seguro. Ressanguamento de aneurismas tratados incompletamente, mesmo por cirurgia, ocorre mais freqüentemente nos casos em que a oclusão é de menor grau, com maior resíduo aneurismático, o que facilita o crescimento e ruptura^(22 - 24). Estudos com controles mais tardios dos pacientes tratados com Onyx[®] devem ser feitos para comprovar essa estabilidade em prazos mais longos, acima de cinco anos.

A análise univariada dos fatores preditivos do evento oclusão completa nesta casuística mostrou que o diâmetro do colo foi o fator independente mais importante para se conseguir oclusão completa, tendo os outros parâmetros analisados menor significado. A relação saco/colo não se mostrou significativamente importante, provavelmente porque o mecanismo de preenchimento do aneurisma pelo Onyx[®] independe do seu formato.

Nos aneurismas que apresentam efeito de massa e compressão de nervos cranianos existe uma preocupação em se ocluir a lesão com um material que vai se solidificar. Em nossa casuística e nas outras com Onyx[®], houve melhora ou regressão desse efeito na maioria dos pacientes. Nas

casuísticas com Onyx[®], é referido que 71 pacientes têm aneurismas que se apresentam com efeito de massa, havendo relato de cura desse efeito em 20 pacientes, melhora ou cura em 14, melhora em seis, igual ou melhor em 17, igual em 7 e pior em 7 nos controles clínicos tardios^(14, 52 - 55). Somente 20% dos pacientes permanecem com os mesmos sintomas ou pioram.

Nos pacientes com cefaléia importante, também houve melhora ou cura na maioria dos casos. Cekirge *et al.*⁽⁵⁵⁾ em 2006 relatam 58 pacientes com cefaléia em sua casuística, havendo melhora na alta hospitalar em 44 e piora em quatro. Aos 12 meses, 54 pacientes melhoram ou curam-se da cefaléia e somente um não sofre alteração. Resultado semelhante é relatado no estudo CAMEO⁽⁵²⁾ em 2004 e na presente casuística. Essa melhora se deve provavelmente à ausência do efeito pulsátil do aneurisma após o tratamento.

Diferentemente de outros autores, na presente casuística foi usado em alguns casos de aneurismas com efeito de massa, a associação de espirais colocadas antes do Onyx[®], numa tentativa teórica de diminuir esse efeito, porém aparentemente isso não é necessário, pois se observou nas outras casuísticas resultados semelhantes.

Um dos fatos que desestimulou o uso do Onyx[®] em muitos centros foi a ocorrência de estenose e trombose tardia da artéria carótida interna, com índice alto na casuística do estudo CAMEO⁽⁵²⁾ de 2004, que correlaciona esse fato com extravasamento do Onyx[®]. Provavelmente tal índice ocorre pela grande diversidade de centros envolvidos, número baixo de pacientes

tratados na maioria dos centros e o uso de Onyx[®] sem as melhorias técnicas que existem hoje. Esse índice não se repete nos estudos posteriores em nível tão alto, porém continua ocorrendo. Embora se correlacione a estenose com extravasamento do Onyx[®], o mecanismo mais provável é uma reação de hiperplasia intimal severa, cujo grau varia de paciente a paciente, provavelmente de maneira semelhante à re-estenose após implante de estente por outra patologia, não se podendo prever qual paciente vai desenvolver estenose e qual não vai. A Figura 18 exemplifica essa hipótese, pois ocorreu estenose tardia da artéria carótida interna no lado em que dois aneurismas foram tratados com Onyx[®] e na outra carótida também, na qual se usou um estente Neuroform 3[®] para tratamento de um aneurisma pequeno de base larga, mostrando resposta individual severa de neo-endotelização. Na artéria carótida interna com estente, a estenose é de menor grau, pois esse estimula menor reação que o Onyx[®].

O extravasamento de Onyx[®] foi em grau leve em dois dos quatro casos de estenose arterial desta casuística, em grau moderado em um e não ocorreu em um dos casos. Outros pacientes apresentaram extravasamento mais importante, sem que isso levasse a estenose, como se demonstrou na Figura 17. Alguns pacientes tratados tinham colo extremamente largo, de até 13 mm e outros chegam a ter toda a circunferência da artéria carótida interna coberta pelo Onyx[®], sem desenvolverem estenose nem oclusão (Figuras 10 e 11), demonstrando não haver relação direta entre o extravasamento e o desenvolvimento de estenose arterial.

Uma paciente de nossa casuística apresentou trombose tardia assintomática da artéria carótida interna, porém tinha uma anatomia desfavorável, com artéria trigeminal persistente calibrosa desviando o fluxo preferencial para a artéria basilar e compressão da artéria carótida interna pelo aneurisma gigante, o que facilitou a ocorrência da trombose.

A oclusão da artéria oftálmica, que foi proposital nos casos onde essa se originava da parede do aneurisma, não se mostrou um problema devido à evidência no estudo angiográfico de que havia adequada circulação colateral. Interessante foi o achado de que na maioria das vezes ocorreu recanalização dessa artéria, através da massa de Onyx[®], sem recanalização do aneurisma. Uma explicação para esse fato pode ser que a oclusão da artéria não foi completa e o fluxo nela criasse um canal dentro da massa esponjosa de Onyx[®].

Do ponto de vista técnico, o tratamento endovascular de aneurismas intracranianos com Onyx[®] é semelhante ou mais simples que o tratamento com a técnica de modelagem do colo⁽¹³⁶⁾.

A etapa mais difícil no tratamento é ultrapassar o colo do aneurisma para posicionamento do microcateter com balão de modelagem do colo, especialmente nos locais de curvatura acentuada da artéria carótida interna, como nos aneurismas carótido-oftálmicos projetados superiormente e com colo muito largo. Uma vez que se conseguiu o cateterismo distal ao aneurisma e o posicionamento do balão (mesma dificuldade em relação à técnica de modelagem do colo), o resto do tratamento é mais simples, pois

não há necessidade de se mudar a posição do microcateter, o que pode ser necessário nos casos de colo muito largo com técnica de modelagem com espirais. Evidentemente, é necessário que o médico que realiza o procedimento esteja habituado ao uso de balão de modelagem de colo e ao manuseio simultâneo de dois sistemas de microcateteres. Atenção deve ser feita no momento de ocluir o colo do aneurisma, quando a injeção do produto deve ser extremamente lenta e controlada, para evitar extravasamento demasiado para fora do aneurisma. Esse controle é mais bem feito quando se usa um equipamento angiográfico biplano. O mesmo acontece quando se tem a angiografia rotacional com reconstrução tridimensional, que permite avaliar melhor a distorção que o aneurisma promove na artéria ao nível do colo e quais segmentos desta parte da artéria devem ser preenchidos pelo Onyx[®] a fim de reconstruir não somente o colo, mas também a artéria (Figura 9).

Os resultados do tratamento endovascular de aneurismas de colo largo com Onyx[®] nesta casuística foram excelentes, com alto percentual de oclusão completa tardia, baixo percentual de recanalização, com estabilidade do grau de oclusão na maioria dos aneurismas com oclusão incompleta, havendo baixo índice de retratamento e de complicações. Tais resultados nos estimulam a continuar o uso do Onyx[®] nesses tipos de aneurismas e eventualmente indicá-lo para os pacientes que tenham aneurismas difíceis com outras morfologias ou mesmo nos aneurismas com colo pequeno.

Permanece um desafio o tratamento endovascular dos aneurismas parcialmente trombosados, devido à alta incidência de recanalização. A indicação desse método deve ser bem avaliada nesses casos.

O grau de oclusão completa nesta série é superior aos encontrados com o tratamento endovascular com espirais regulares e também com o uso de técnicas avançadas. As melhorias técnicas introduzidas após as casuísticas iniciais com esse material levam a uma incidência menor de estenose e trombose arterial nos controles tardios. Treinamento adequado nessa técnica e aparelhagem angiográfica de alta definição, com reconstrução 3D e aparelho biplano são de grande importância para o sucesso do tratamento. Séries com maior número de casos e seguimento mais longo são necessárias para confirmar os resultados obtidos.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- O uso do “Onyx[®]” foi eficiente na oclusão completa dos aneurismas intracranianos de colo largo.
- O tratamento foi estável nos controles angiográficos aos 6 meses e aos 18 meses.

ANEXOS

ANEXO 1

Cópia de e-mail com autorização do Editor-in-Chief da revista *AJNR American Journal of Interventional Neuroradiology*, Dr Janson Gantenberg, para publicação das fotografias das Figuras 5 e 6.

Jason Gantenberg

From: Ronie Piske [roniepiske@uol.com.br]
Sent: Tuesday, October 16, 2007 4:41 PM
To: Jason Gantenberg
Cc: Jean Raymond; Fernando Vinuela; ymurayama@mednet.ucla.edu
Subject: authorization to reprint pictures from AJNR

To Dr Mauricio Castill
Editor-in-chief of AJNR American Journal of Neuroradiology
Chapel Hill, NC

Dear Dr Castill

I am an interventional neuroradiologist working in Sao Paulo, Brasil and I am preparing a thesis to be presented at University of Sao Paulo about the results on endovascular treatment of wide necked small, large and giant aneurysms with Onyx and publishing an article about this subjeet on Neurosurgery (it is obligatorie as a rule of the University) and another one in the AJNR (I am preparing them). I would appreciate to reproduce two figures published on the AJNR to illustrate my thesis and my article and for that I am asking you to provide me an authorization to use them.
The pictures are:

Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. Yuchi Murayama, Fernando Vinuela, Satoshi Tateshima, Fernando Vinuela Jr and Yochi Akiba. AJNR Am J Neuroradiol 21;1726-1735, october 2000, figure 3C (page 1730). I've send today a e-mail to Drs Murayama and Vinuela asking for an authorization too.

The other picture have been published on:

Endovascular treatment of experimental wide neck aneurysms. Comparison of results using coils or cyanoacrylate with the assistance of an aneurysm neck bridge device. Jean Raymond, Igor Salazkin, Stravos Georganos, François Guilbert, Anne-Cecile Desfaits, Guylaine Gevry, Alain Weill and Daniel Roy. AJNR Am J Neuroradiol 23:1710-1716, November/december 2002. figure 2D.
Dr Raymond kidling had give me the authorization, (see you letter anexed at this e-mail).

I will appreciate if you can send-me the pictures in a jpeg format.

If you agree with the authorization, you can send me by e-mail and regular mail on the addresses:

Ronie Leo Piske
Rua Agnaldo Manoel dos Santos, 285 ap 121
04116-250 Sao Paulo, SP Brasil
e-mail roniepiske@uol.com.br

I thank you very much for your attention and sorry for the delay.

With my best regards

Ronie Leo Piske, MD

Permission granted by the copyright owner, contingent upon the consent of the author(s); provided complete credit is given to the original source and © owner. Credit line: (initials, last name of author(s), (title of article), (name of journal), (volume #), (issue #), (inclusive pages), (year of publication), © by American Society of Neuroradiology

Per. Janson Gantenberg
(Permissions Editor)

Ronie Leo Piske

ANEXO 2

Cópia de e-mail com autorização do Dr Yuchi Murayama, autor do artigo:

Murayama Y, Vinuela F, Tatishima S, Vinuela Jr F, Akiba Y: Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. Am J Neuroradiolog. 2000;21:1726-1735 ⁽⁵⁰⁾, para publicação da fotografia da Figura 5:

Dear Dr. Piske;
Please go ahead. If AJNR agree, I have no problem.
Best Regards,
Yuichi Murayama,MD.
----- Original Message -----

From: [Ronie Piske](#)
To: ymurayama@mednet.ucla.edu
Cc: [Fernando Vinuela](#)
Sent: Wednesday, October 17, 2007 6:16 AM
Subject: authorization to use pictures from article

Dear Prof Murayama

I write you to ask if you can give me an authorization to use an illustration of an article you had published - "Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices" AJNR Am J Neurorad 21:1726-1735, october 2000 - figure 3C, page 1730.

I am an interventional neuroradiologist working in Sao Paulo, Brasil and I am preparing my thesis at Sao Paulo University about the use of Onyx in treating small large necked and large and giant aneurysms.

I will publish also an article on an international review and I would like to use these illustration to show the endothelial reaction that Onyx produce on the neck of the aneurysm. I think your article is very important for my publication, being the only one with anatomopathologic findings.

To reproduce the figure, I need your authorization in an original version and also the authorization of the EIC of AJNR. I m asking first to you and then I will write to the Editor of

Ronie Leo Piske

the Journal to have his authorization too. I will appreciate if you can send me also an original image (in jpeg if possible), allowing me to have a better image.
Please, if you agree with the authorization, send it me by e-mail and by regular mail too.

My address:
Ronie Leo Piske
Rua Agnaldo Manoel dos Santos, 285 ap 121
04116-250 Sao Paulo, SP Brasil

e-mail: roniepiske@uol.com.br

I excuse me for the disturbance and thank for you attention.

With my best regards

Ronie Leo Piske. MD

Ronie Leo Piske

ANEXO 3

Carta de autorização do autor do artigo: Raymond J, Salazkin I, Georganos S, Guilbert F, Desfaits AC, Gevry G, Weill A, Roy D. Endovascular treatment of experimental wide neck aneurysms: comparison of results using coils or cyanoacrylate with the assistance of an aneurysm neck bridge device. Am J Neuroradiol. 2002;23:1710-6 ⁽³⁴⁾, para publicação da fotografia da Figura 6.

Montreal, September 20th 2007

Pr Ronie Leo Piske

Rua Agnaldo Manoel dos Santos, 285 ap 121

04116-250 Sao Paulo, SP - Brazil

Dear Pr Piske,

I am delighted of your interest in our work. I, hereby, authorize you to use illustrations from our paper published in American Journal of Neuroradiology (AJNR 23:1710-1716, 2002), entitled: "Endovascular treatment of experimental wide neck aneurysms: comparison of results using coils or cyanoacrylate with the assistance of an aneurysm neck bridge device" with mention of the source (reference). Illustrations can be used for your thesis on the use of Onyx in the treatment of large necked aneurysms as well as any publications that may arise from it.

I also suggest that you ask AJNR for permission to reproduce illustrations as well.

I wish you much success and will be pleased to help in any way.

Cordially yours

Jean Raymond, MD

Professor of Radiology, Université de Montréal

Ronie Leo Piske

Director of Interventional Neuroradiology Research Laboratory

Centre de recherche du CHUM – Hôpital Notre-Dame
1560 Sherbrooke est, Pavillon Mailloux, Suite M-8203
Montréal, Québec, Canada • H2L 4M1
Téléphone: 514.890.8000 ext. 27235/ 25857 • Télécopieur:
514.412.7603
dr_jean_raymond@hotmail.com

ANEXO 4

RELAÇÃO DE PACIENTES

PACIENTES	IDADE	SEXO	DATA TRATAMEN TO	CLINICA	LOCAL	COLO	MAIOR DIÂMETRO	R s/c
1	57	F	23.07.02	GDC prévio	Petroso E	5	22	1,2
2	70	F	07.02.03	Fortuito	C-oft D	5	9	1,4
			12.02.03	Fortuito	C-oft E	4	8	1
3	45	F	07.05.03	Fortuito	C-oft E	6,04	16	2,3
				Fortuito	C-oft E	3,95	4,9	1
4	41	F	06.02.03	HSA	C-oft D	6,5	6,5	1
				Fortuito	C-oft E	13	17	1,3
5	48	F	16.07.03	Fortuito	Cavernoso E	6,2	8,85	1,4
6	73	F	17.10.02	Fortuito	Supraclinoide D	4,9	8	1,6
7	60	F	31.03.03	Compressivo	Cavernoso E	7	17	2,4
				Fortuito	Para oftálmico D	3,7	10	1,2
8	57	M	22.05.03	Fortuito. História familiar	Supraclinoide D	7,23	12,5	0,8
				Fortuito	Supraclinoide D	1,9	1,9	1

(Continua)

(Continuação)

PACIENTES	IDADE	SEXO	DATA TRATAMEN TO	CLINICA	LOCAL	COLO	MAIOR DIÂMETRO	R s/c
9	70	F	17.06.03	Fortuito	Hipof sup D	5,63	9,61	1,7
10	61	F	05.05.03	Fortuito. Cefaléia frequente há 1 m	Hipof sup D	5,36	12,4	1,8
11	56	M	21.05.03	MAV facial Fortuito	An Artéria Oftálmica D	3,55	12	1,1
12	52	F	21.02.03	3ª par + cefaléia	Cavernoso E	6,6	22	2,5
13	41	F	16.07.03	3 an. 2 oper. pós HSA 2a	Hipof sup D	4,1	7,7	1,9
14	62	F	11.09.02	HSA CT n PL+	C-oft D	7	15	1
15	56	F	18.07.03	Fortuito.Cefa léia an múltiplos	Hipof sup D	2,9	3,3	1,1
16	42	F	29.04.03	Fortuito Cefaléia	C-oft D	4,12	13,6 4	1,2
				Fortuito	C-oft E	5	7,7	1,1
17	45	F	28.02.03	MAVC Fortuito	Hipof sup D	1,8	2,91	1,4
			28.02.03	MAVC Fortuito	C-oft E	4,42	5,1	1,1

(Continua)

(Continuação)

PACIENTES	IDADE	SEXO	DATA TRATAMEN TO	CLINICA	LOCAL	COLO	MAIOR DIÂMETRO	R s/c
18	36	F	18.07.03	GDC prévio	C-oft E	2,78	7,45	1,1
19	62	F	10.01.03	HSA	Basilar (1/3 inf)	7,3	13	1
20	36	M	15.10.02	GDC prévio	Basilar 1/3 sup	6,98	13,7	1
21	33	F	10.06.03	MAVC Fortuito	Hipof sup D	2,78	3,78	1,3
22	65	F	26.09.03	HIP frontal dir	C-oft D	5,5	8,53	1
23	46	F	19.09.03	GDC prévio Fortuito	C-oft E	5,3	9,2	1,1
24	35	F	10.09.02	2 HSA 7d /15 d	ACoP E	8	12,5	1
25	42	F	03.10.03	GDC prévio Epistaxes	Intrapetroso E	3	4	1,3
26	48	F	03.10.03	Fortuito	C-oft D	5	8	1,1
27	51	F	26.08.03	HSA há 2m. Achado MAVC	Segmento A1 D	4,35	5,2	1,2
28	43	F	13.11.03	Fortuito	Hipof sup D	3,06	3,15	1

(Continua)

(Continuação)

PACIENTES	IDADE	SEXO	DATA TRATAMEN TO	CLINICA	LOCAL	COLO	MAIOR DIÂMETRO	R s/c
29	50	F	10.11.03	Cir outro an à D. GDC há 7 a	C-oft E	4,69	4,56	1
30	61	F	24.11.03	Fortuito – tontura	C-oft E	5	10,7	1,9
			24.11.03	Fortuito	Hipof sup E	2,8	3,4	1,2
31	28	M	11.12.03	GDC prévio	C-oft D	4,5	6	1,1
32	58	M	29.01.04	Fortuito cefaléia	C-oft D	4,76	10,2	2,1
33	56	F	12.02.04	Cir outro an. An múltiplos	Para oftálmico E	3,5	5	1,4
34	70	F	23.02.04	2 HSA há 30 e 23 d	AchoA E	5,8	10	1,4
35	86	F	29.02.04	HSA há 2d	AcoP E	6	8	1
36	48	F	22.03.04	MAVC fossa posterior	PICA Esq	1,2	3	1
37	50	F	22.03.04	Fortuito	C-oft D	5	11	2,2
38	41	F	20.04.04	Outro an operado por HSA	Hipof sup D	2,5	3	1,2

(Continua)

(Continuação)

PACIENTES	IDADE	SEXO	DATA TRATAMEN TO	CLÍNICA	LOCAL	COLO	MAIOR DIÂMETRO	R s/c
39	42	F	15.04.04	VI E parcial há 6m-GDC	Intracavernoso E	12,2	16	1
40	56	M	26.05.04	Fortuito	Supraclinóide D	8,1	12,1	1,4
41	48	M	02.06.04	Fortuito	C-oft D	7,8	14	1,1
42	51	F	13.07.04	HSA há 5 a Cir an GDC prévio	Hipof sup D	3,2	3,3	1
43	76	F	17.09.04	Cefaléia	Supraclinóide D	9	17	1,9
44	47	F	12.11.04	Fortuito	C-oft E	6,3	12	1,3
45	50	F	11.08.04	Cefaléia e déficit visual	C-oft E	11	26	1,4
46	50	F	09.10.04	HSA 24hs	C-oft D	7	13	1,1
47	51	F	16.07.04	HSA há 3m. Cir ACoA	Para oftálmico E	3,2	4,7	1,1
48	69	F	05.10.04	Crescimento em ARM.	AV intradural	8,3	13,3	1,6
49	47	F	15.02.05	28 hs pós HSA.déficit visual	C-oft D	5,1	13,1	2

(Continua)

(Continuação)

PACIENTES	IDADE	SEXO	DATA TRATAMEN TO	CLINICA	LOCAL	COLO	MAIOR DIÂMETRO	R s/c
50	38	F	10.03.05	3 familiares c/HSA-2 óbitos	C-oft D	5,7	8,7	1,2
51	47	M	30.03.05	Dissecção espont VD intradural	C-oft D	5	13,5	2,1
				Dissecção espont VD intradural	C-oft E	4,5	5,6	1,1
52	45	F	05.04.05	Compressivo - Déficit visual	C-oft E	7,6	23	1
			03.11.05	Associado a outro an	C-oft E	3,5	5	1
53	28	F	11.04.05	Fortuito. HIP Temp esq	C-oft D	5,5	8	1,3
54	77	F	14.04.05	Compressivo Cefaléia -	Cavernoso E	7,2	17,1	1,6
55	45	F	22.04.05	Cefaléia súbita	Supraclinoide E	8,5	12	1

(Continua)

(Continuação)

PACIENTES	IDADE	SEXO	DATA TRATAMEN TO	CLINICA	LOCAL	COLO	MAIOR DIÂMETRO	R s/c
56	44	F	27.04.05	HSA há 4a.Cefaléia. MAVC	A1 E	6	25,6	2
			27.04.05	HSA há 4 a. Cefaléia. MAVC	ACoA	5,2	8,8	1,6
57	70	F	02.05.05	AVCI homolat. An cresceu	Intrapetroso E	12,7	22	1,2
58	53	F	05.10.05	Surdez-meningeoma	C-oft E	5,13	8	1,1
				Fortuito	Para oftálmico E	7,2	16	1,9
59	47	F	01.09.05	Compressivo - VI par. Cefaléia	Cavernoso E	11	28	1,2
60	54	F	12.07.05	Fortuito	Para oftálmico D	3,5	5,5	1,2
61	49	F	14.09.05	Fortuito / aneurismas múltiplos (3)	Para oftálmico E	1,6	1,8	1,1
					Hipof sup E	2,8	5	1,1

(Continua)

(Conclusão)								
PACIENTES	IDADE	SEXO	DATA TRATAMEN TO	CLINICA	LOCAL	COLO	MAIOR DIÂMETRO	R s/c
62	24	F	16.09.05	HSA por an PICA embol	Hipof sup D	4,2	6,3	1
63	52	F	15.8.05	Compressivo Cefaléia há 15 d	Intracavernoso E	10,6	18	1,4
64	55	F	26.7.05	GDC prévio	Hipof sup E	8,2	26,4	2,7
			9.5.2006		ACoP D	2,5	4	1,2
65	55	F	27.7.05	Embolia / Febre reumática	Supraclinóide E	7,2	11,2	1,5
66	82	F	3.8.05	Fortuito	Supraclinóide D	6	14	2
					Supraclinóide E	5,5	14	2
67	39	M	06.02.06	Irmã óbito pós HSA	C-oft E	5,8	11,5	1,6
68	62	F	27.01.06	Fortuito	Para oftálmico E	4,4	7	1,2
69	52	M	17.01.06	Fortuito/TC pós TCE	C-oft D	3,7	5,4	1,1

A1 = segmento A1; a = anos; AChoA = artéria coroidéia anterior; ACoA = artéria comunicante anterior; ACoP = artéria comunicante posterior; an = aneurisma; AV = artéria vertebral; CID = artéria carótida interna direita; CIE = artéria carótida interna esquerda; C-oft = carótido-oftálmico; d = dias; D = direito (a); E = esquerdo (a); F = feminino; hipof = hipofisária; inf = inferior; m

= meses; M = masculino; PICA = artéria cerebelar póstero-inferior; sup = superior; R s/c = relação saco/colo; TEC = traumatismo crânio-encefálico;

ANEXO 5

Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Joaquim da Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência.

Hospital Beneficência Portuguesa
Diretoria Clínica
Comitê de Ética em Pesquisa

Análise de Projeto de Pesquisa

CEPesq 332/06

"Avaliação da eficiência e durabilidade do tratamento endovascular de aneurismas pequenos de colo largo, grandes e gigantes com Onyx".
Pesquisador: Ronie Leo Piske

Prezado (a) Senhor (a),

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa – CEPesp-BP, analisou o Protocolo de Pesquisa acima mencionado, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apresentado, em reunião de 29 de novembro de 2006, tendo concordado com os pareceres emitidos pelos Relatores designados, optando por **Aprová-los.**

Solicitamos que encaminhe a esta Comissão, em 6 (seis) meses, um relatório sumário dos resultados preliminares ou definitivos obtidos.

Atenciosamente

São Paulo, 29 de novembro de 2006.

Prof. Dr. João Egidio Romão Junior
Presidente do CEPesp-BP

Ronie Leo Piske

ANEXO 6

Aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao
Departamento de Neurologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 29.03.07, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº 0174/07, intitulado: "AVALIAÇÃO DO USO DE ONYX NO TRATAMENTO DE ANEURISMAS CEREBRAIS".

No que tange sua parte empírica será desenvolvido no HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA, tendo seu Comitê de Ética aprovado o estudo em 29.11.06.

Pesquisador. (a) Responsável: PROF. DR. PAULO HENRIQUE PIRES DE AGUIAR

Pesquisador Executante: DR. RONIE LEO PISKE

CAPPesq, 29 de março de 2007.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Prof. Dr. Paulo Henrique P. Aguiar
Orientador

Prof. Dr. Ricardo Nitrini
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappel@hcfmusp.br / secretariacappel2@hcfmusp.br
matc

Ronie Leo Piske

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- 1 Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;335:928-39.
- 2 Connors JJ III, Wojak JC. Intracranial aneurysms: general considerations. In Connors III JJ, Wojak JC ,editors. *Interventional Neuroradiology: Strategies and practical techniques*. Philadelphia, Pa: Saunders, 1998. Chapter 24, p. 276-94.
- 3 Prestigiacomo CJ. Historical perspectives: the microsurgical and endovascular treatment of aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59(5Suppl3):S39-47.
- 4 Prestigiacomo CJ. Surgical endovascular neuroradiology in the 21st century: what lies ahead? *Neurosurgery*. 2006;59:S3-55.
- 5 Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991;75:8-14.
- 6 Gublielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurisms via endovascular approach. Part 1: electrochemical basis, technique and experimental results. *J Neurosurg*. 1991;75:1-7.

- 7 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.
- 8 Koebbe CJ, Veznedaroglu E, Jabbour P, Rosenwasser RH. Endovascular management of intracranial aneurysms: current experience and future advances. *Neurosurgery*. 2006;59(5Supl3):S93-102.
- 9 Kerber C. History of endovascular neurosurgery: a personal view. *Neurosurgery*. 2006;59(Supl3):S3-29.
- 10 Berenstein A, Song JK, Niimi Y. Personal accounts of the evolution of the endovascular neurosurgery. *Neurosurgery*. 2006;59:S3-21.
- 11 Richling B. History of endovascular surgery: personal account of the evolution. *Neurosurgery*. 2006; 59:S3-38.
- 12 Taha MM, Nakahara I, Higashi T, Iwamuro Y, Iwaasa M, Watanabe Y, Tsunetoshi K, Munemitsu T. Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome. *Surg Neurol*. 2006;66:277-84.
- 13 International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366:809-17.
- 14 Zubillaga AF, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler GR. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:815-20.

- 15 Mericle RA, Wakhloo AK, Lopes DK, Lanzino G, Guterman LR, Hopkins LN. Delayed aneurysm regrowth and recanalization after Guglielmi detachable coil treatment. *J Neurosurg.* 1998;89:142-5.
- 16 Hope JK, Byrne JV, Molyneux AJ. Factors influencing successful angiographic occlusion of aneurysms treated by coil embolization. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:391-9.
- 17 Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, Strother C, Graves V, Halbach V, Nichols D. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg.* 1992;77:515-24.
- 18 Borchers DJ, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins LN. Long-term follow-up after GDC treatment of intracranial aneurysms: technical and hemodynamic considerations. *J Neurosurg.* 1996;84:334A.
- 19 Hayakawa, M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Vinuela F. Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg.* 2000;93:561-8.
- 20 Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S, Kuehne D. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery.* 2004;54:268-85.
- 21 Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vinuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.* 2003;98:959-66.
- 22 Lin T, Fox AJ, Drake CG. Regrowth of aneurysm sacs from residual neck following aneurysm clipping. *J Neurosurg.* 1989;70:556-60.

- 23 Werner MJH, Greebe P, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2005;36:2394-9.
- 24 Feuerberg I, Lindquist C, Lindquist M, Steiner L. Natural history of postoperative aneurysm rests. *J Neurosurg*. 1987;66:30-4.
- 25 Casasco AE, Aymard A, Gobin P, Houdart E, Rogopoulos A, George B, Hodes JE, Coplignon J, Merland JJ. Selective endovascular treatment of 71 intracranial aneurysms with platinum coils. *J Neurosurg*. 1993;79:3-10.
- 26 Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362:103-10.
- 27 Raymond J, Guilbert F, Weill A, Roy D. Follow-up of treated aneurysms: the challenge of recurrences and potential solutions. *Neuroimag Clin N Am*. 2006;16:513-23.
- 28 Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. The "Remodelling Technique" in the treatment of wide neck intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;3:21-35.
- 29 Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *Neurosurgery*. 1998;43:1281-95; discussion 1296-97.

- 30 Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003;34:1398-403.
- 31 Sluzewski M, van Rooij WJ, Slob MJ, Bescós JO, Slump CH, Wijnalda D. Relation between aneurysm volume, packing and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. *Radiology*. 2004;231:653-8.
- 32 Tamatani S, Ito Y, Abe H, Koike T, Takeuchi S, Tanaka R. Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:762-7.
- 33 Slob MJ, Sluzewski M, Rooij WJ. The relation between packing and reopening in coiled intracranial aneurysms: a prospective study. *Neuroradiology*. 2005;47:942-5.
- 34 Raymond J, Salazkin I, Georganos S, Guilbert F, Desfaitas AC, Gevry G, Weill A, Roy D: Endovascular treatment of experimental wide neck aneurysms: comparison of results using coils or cyanoacrylate with the assistance of an aneurysm neck bridge device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:1710-6.
- 35 Mawad ME, Mawad JK, Cartwright J, Gokaslan Z. Long-term histopathologic changes in canine aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:7-13.
- 36 Turjman F, Massoud TF, Ji C, Guglielmi G, Vinuela F, Robert J. Combined stent implantation and endosaccular coil placement for treatment of experimental wide-necked aneurysms: a feasibility study in swine. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:1087-90.

- 37 Turk AS, Rappe AH, Villar F, Virmani R, Strother CM. Evaluation of the TriSpan neck bridge device for the treatment of wide necked aneurysms. An experimental study in canines. *Stroke*. 2001;32:492-7.

- 38 Moret J, Pierot L, Boulin A, Castaings L. "Remodelling" of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. 20th Congress of the European Society of Neuroradiology. *Neuroradiology*. 1994;36(Suppl 1):S83.

- 39 Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, Vinuela F. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke*. 2003;34:2031-7.

- 40 Katsaridis V, Papagiannaki C, Violaris C. Guglielmi detachable coils versus matrix coils: a comparison of the immediate post treatment results of the embolization of 364 cerebral aneurysms in 307 patients: a single-center, single-surgeon experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1841-8.

- 41 Berenstein A, Song JK, Niimi Y, Namba K, Heran NS, Brisman JL, Nahoum MC, Madrid M, Langer DJ, Kupersmith MJ. Treatment of cerebral aneurysms with hydrogel-coated platinum coils (Hydrocoil): early single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1834-40.

- 42 Slob MJ, van Rooij WJ, Sluzewsk M. Coil thickness and packing of cerebral aneurysms: A comparative study of two types of coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:901-3.

- 43 Vallée JN, Pierot L, Bonafé A, Turjman F, Flandroy P, Berge J, Rodesch G, Bracard S. Endovascular treatment of intracranial wide-necked aneurysms using three-dimensional coils: predictors of immediate anatomic and clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:298-306.

-
- 44 Taschner CA, Leclerc X, Rachdi H, Barros AM, Pruvo JP. Matrix detachable coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms. Analysis of early angiographic and clinical outcomes. *Stroke*. 2005;36:2176-80.
- 45 Pierot L, Flandroy P, Turjman F, Berge J, Vallée JN, Bonafe A, Bracard S. Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms using micrus microcoils: preliminary results in a series of 78 patients. *J Neuroradiol*. 2002;29:114-21.
- 46 Cloft HJ, Kallmes DF. Aneurysm packing with hydrocoil embolic system versus platinum coils: initial clinical experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:60-2.
- 47 Phatouros CC, Sasaki TYJ, Higashida RT, Malek AM, Meyers PH, Dowd CF, Halbach VV. Stent-supported coil embolization: the treatment of fusiform and wide-neck aneurysms and pseudoaneurysms. *Neurosurgery*. 2000;47:107-15.
- 48 Benitez RP, Silva MT, Klem J, Veznedaroglu E, Rosenwasser RH. Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils. *Neurosurgery*. 2004;54:1359-68.
- 49 Kiss BK, Weber W, Berlit P, Kühne D. Elective treatment of saccular and broad-necked intracranial aneurysms using a closed-cell nitinol stent (Leo). *Neurosurgery*. 2006;58:443-50.
- 50 Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, Vinuela Jr F, Akiba Y. Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1726-35.
- 51 Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci I. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg*. 2002;96:474-82.
-

-
- 52 Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gál G. Cerebral aneurysm multicenter European Onyx (CAMEO) trial: result of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:39-51.
- 53 Lubicz B, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Moret J. Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms with a liquid embolic: a single-center experience in 39 patients with 41 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:885-93.
- 54 Weber W, Siekmann R, Kis B, Kuehne D. Treatment and follow-up of 22 unruptured wide-necked intracranial aneurysms of the internal carotid artery with Onyx HD 500. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1909-15.
- 55 Cekirge HS, Saatci I, Ozturk MH, Cil B, Arat A, Mawad M, Ergungor F, Belen D, Er U, Turk S, Bavbek M, Sekerci Z, Beskonakli E, Ozcan OE, Ozgen T. Late angiographic and clinical follow-up results of 100 consecutive aneurysms treated with Onyx reconstruction: largest single-center experience. *Neuroradiology.* 2006;48:113-26.
- 56 DiLuna ML, Lee S, Awad IA, Gunel M.: History of Aneurysm Management and Surgery. In: Le Roux PD, Winn HR, Newell DW. *Management of Cerebral Aneurysms*. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.p.1-9.
- 57 Chyatte D. Pathology of intracranial aneurysms. In: Le Roux PD, Winn HR, Newell DW. *Management of Cerebral Aneurysms*. Philadelphia, Pa: Saunders; 2004.p.89-98.
- 58 Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg.* 2002;96:3-42.
- 59 Hamby WB and Gardner WJ. Treatment of pulsating exophthalmos. With report of two cases. *Arch Surg.* 1933;27:676-85.
-

- 60 Dott NM. Intracranial aneurysms: cerebral arterio-radiography: surgical treatment. *Edinb Med J.* 1933;219-34.
- 61 Dandy WE. The treatment of carotid cavernous arteriovenous aneurysms. *Ann Surg.* 1935;102:916-26.
- 62 Dandy WE. Intracranial aneurysms of the internal carotid artery cured by operation. *Ann Surg.* 1938;107:654-9.
- 63 Pool JL, Colton RP. The dissecting microscope for intracranial vascular surgery. *J Neurosurg.* 1966;25:315-8.
- 64 Yasargil MG, Fox JL. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 1975;3:7-14.
- 65 Moniz E. L'encéphalographie artérielle, son importance dans la localization des tumeurs cérébrales. *Rev Neurol.* 1927;2:72-90.
- 66 Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol.* 1953;39:368-76.
- 67 Mullan S. Experiences with surgical thrombosis of intracranial berry aneurysms and carotid cavernous fistulas. *J Neurosurg.* 1974;41:657-70.
- 68 Luessenhop AJ, Spence WT. Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation. *JAMA.* 1960;172:1153-5.
- 69 Kerber C. Intracranial cyanoacrylate: a new catheter therapy for arteriovenous malformation. *Invest Radiol.* 1975;10:536-8.
- 70 Kerber C. Balloon catheter with a calibrated leak. A new system for super selective angiography and occlusive catheter therapy. *Radiology.* 1976;120:547-50.

- 71 Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.* 1974;41:125-45.
- 72 Picard L, Lepoire J, Montaut J, Hepner H, Roland J, Guyonnaud JC, Jacob F, Andre JM. Endarterial occlusion of carotid cavernous fistulas using a balloon tipped catheter. *Neuroradiology.* 1974;8:5-10.
- 73 Berenstein A, Ransohoff J, Kupersmith M, Flamm E, Graeb D. Transvascular treatment of giant aneurysms of the cavernous carotid and vertebral arteries. *Surg Neurol.* 1984;21:3-12.
- 74 Pelz DM, Viñuela F, Fox AJ, Drake CG. Vertebrobasilar occlusion therapy of giant aneurysms. Significance of angiographic morphology of the posterior communicating arteries. *J Neurosurg.* 1984;60:560-5.
- 75 Braun IF, Hoffman JC, Casarella WJ, Davis PC. Use of coils for transcatheter carotid occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1985; 6:953-6.
- 76 Aymard A, Merland JJ, Rufenacht D, Reizine D, Guimaraens L. Traitement endovasculaire des anévrysmes de la terminaison de l'artère vertébrale. *J Neuroradiology.* 1987;14:1-9.
- 77 Fox AJ, Viñuela F, Pelz DM, Peerless SJ, Ferguson GG, Drake CG, Debrun G. Use of detachable balloons for proximal artery occlusion in the treatment of unclippable cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 1987;66:40-6.
- 78 Shucart WA, Kwan ES, Heilman CB. Temporary balloon occlusion of a proximal vessel as an aid to clipping aneurysms of the basilar and paraclinoid internal carotid arteries: technical note. *Neurosurgery.* 1990;27:116-9.

- 79 Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, Hieshima GB, Konishi Y. Detachable balloon embolization therapy of posterior circulation intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1989;71:512-9.
- 80 Higashida RT, Halbach VV, Dowd C, Barnwell SL, Dormandy B, Bell J, Hieshima GB. Endovascular detachable balloon embolization therapy of cavernous carotid artery aneurysms: results in 87 cases. *J Neurosurg.* 1990;72:857-63.
- 81 Higashida RT, Halbach VV, Barnwell SL, Dowd C, Dormandy B, Bell J, Hieshima GB. Treatment of intracranial aneurysms with preservation of the parent vessel: results of percutaneous balloon embolization in 84 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11:633-40.
- 82 Higashida RT, Halbach VV, Dormandy B, Bell JD, Hieshima GB. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with a new silicone micro balloon device: technical considerations for therapy. *Radiology.* 1990;174:687-91.
- 83 Guglielmi G. Balloon embolization of a basilar bifurcation aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11:653-5.
- 84 Fox AJ, Drake CG. Aneurysm neck remnant following balloon embolization – comments. *J Neurosurg.* 1987;67:321.
- 85 Hodes JE, Fox AJ, Pelz DM, Peerless SJ. Rupture of aneurysms following balloon embolization. *J Neurosurg.* 1990;72:567-71.
- 86 Kwan ES, Heilman CB, Shucart WA, Klucznik RP. Enlargement of basilar artery aneurysms following balloon occlusion – “water-hammer effect”. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1991;75:963-8.
- 87 Heilman CB, Kwan ESK, Wu JK. Aneurysm recurrence following endovascular balloon occlusion. *J Neurosurg.* 1992;77:260-4.

- 88 Shigueru M, Makoto N, Takashi H, Keiichi T, Hiroomi K, Kenichiro S. Histopathological study of balloon embolization: silicone versus latex experimental and clinical study. *Neurosurgery*. 1992;30:483-9.
- 89 Graves VB, Partington CR, Rüfenacht DA, Rappe AH, Strother CM. Treatment of carotid artery aneurysms with platinum coils: an experimental study in dogs. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11:249-52.
- 90 Graves VB, Strother CM and Rappe AH: Treatment of experimental canine carotid aneurysm with platinum coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:787-93.
- 91 McDougall CG, Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Larsen DW, Hieshima GB. Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using electrolytically detachable coils. *J Neurosurg*. 1996;84:393-9.
- 92 Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Meyers PM, Dowd DF, Higashida RT. Endovascular treatment of ruptured posterior circulation cerebral aneurysms. Clinical and angiographic outcomes. *Stroke*. 2000;31:100-10.
- 93 Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg*. 1997;86:475-82.
- 94 Batista LL, Mahadevan J, Sachet M, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias P. 5-year angiographic and clinical follow-up of coil-embolized intradural saccular aneurysms. A single center experience. *Interventional Neuroradiology*. 2002;8:349-66.
- 95 Bavinzski G, Killer M, Gruber A, Reinprecht A, Gross CE, Richling B. Treatment of basilar artery bifurcation aneurysms by using Guglielmi detachable coils: a 6-year experience. *J Neurosurg*. 1999;90:843-52.

- 96 Leonardi M, Simonetti L, Cenni P, Raffi L. 3 D micrus coil “cage” in wide-necked aneurysms. *Interventional Neuroradiology*. 2003; 9:141-52.
- 97 Hanel RA, Boulos AS, Sauvageau EG, Levy EI, Guterman LR, Hopkins LN. Stent placement for the treatment of nonsaccular aneurysms of the vertebrobasilar system. *Neurosurg Focus*. 2005;18(2):E8.
- 98 Sani S, Jobe KW, Lopes DK. Treatment of wide-necked cerebral aneurysms with the neuroform 2 Treo stent. A prospective 6-month study. *Neurosurg Focus*. 2005;18(2):E4.
- 99 Souza MP, Agid R, Willinsky RA, Cusimano M, Montanera W, Wallace MC, terBrugge KG, Marotta TR. Microstent-assisted coiling for wide-necked intracranial aneurysms. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:71-8.
- 100 Niemann D, Aviv R, Cowsill C, Sneade M, Molyneux AJ. Anatomically conformable, three-dimensional, detachable platinum microcoil system for the treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:813-8.
- 101 Kwan ES, Heilman CB, Roth PA. Endovascular packing of carotid bifurcation aneurysm with polyester fiber-coated platinum coils in a rabbit model. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:323-33.
- 102 Szikora I, Wakhloo AK, Guterman LR, Chavis TD, Dawson III RC, Hergenrother RW, Twyford RH, Hopkins LN. Initial experience with collagen-filled Guglielmi detachable coils for endovascular treatment of experimental aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18:667-72.
- 103 Murayama Y, Viñuela F, Suzuki Y, Do HM, Massoud TF, Guglielmi G, Ji C, Iwaki M, Kusakabe M, Kamio M, Abe T. Ion implantation and protein coating of detachable coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms: concepts and preliminary results in swine models. *Neurosurgery*. 1997;40:1233-44.

- 104 Geremia G, Haklin M, Brennecke L. Embolization of experimentally created aneurysms with intravascular stent devices. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:1223-31.

- 105 Sekhon LHS, Morgan MK, Sorby W, Grinnell V. Combined endovascular stent implantation and endosaccular coil placement for the treatment of a wide-necked vertebral artery aneurysm: technical case report. *Neurosurgery.* 1998;43:380-3.

- 106 Phatouros CC, Sasaki TYJ, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Dowd CF, Halbach VV. Stent-supported coil embolization: the treatment of fusiform and wide-neck aneurysms and pseudoaneurysms. *Neurosurgery.* 2000;47:107-15.

- 107 Lefkowitz MA, Gobin YP, Akiba Y, Duckwiler GR, Murayama Y, Guglielmi G, Martin NA, Viñuela F. Balloon-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: part II – clinical results. *Neurosurgery.* 1999;45:531-7.

- 108 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;24:1222-5.

- 109 Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP. Hyperform remodelling-balloon for endovascular treatment of wide-neck intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:1381-3.

- 110 Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke.* 2001;32:1998-2004.

- 111 Higashida RT, Cognard C, Bracard S. Initial clinical experience with a new complex-shaped detachable platinum coil system for the treatment of intracranial cerebral aneurysms. The Cordis Trufill DCS detachable coil system. *Interventional Neuroradiology.* 2006;12:123-30.

- 112 Piotin M, Iijima A, Wada H, Moret J: Increasing the packing of small aneurysms with complex-shaped coils: an in vitro study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1446-8.
- 113 Cloft HJ, Kallmes DF. Aneurysm packing with hydrocoil embolic system versus platinum coils: initial clinical experience. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:60-2.
- 114 Cloft HJ, Joseph GJ, Tong FC, Goldstein JH, Dion JE. Use of three-dimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of wide-necked cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:1312-4.
- 115 Debrun GM, Varsos V, Liszczak TM, Davids KR, Heros RS, Zervas NT. Obliteration of experimental aneurysms in dogs with isobutylcyanoacrylate. *J Neurosurg.* 1984;6:37-43.
- 116 Genest AS. Experimental use of intraluminal plastics in the treatment of carotid aneurysms: preliminary report. *J Neurosurg.* 1965;22:136-40.
- 117 Kinugasa K, Mandai S, Terai Y, Kamata J, Sugiu K, Ohmoto T, Nishimoto A. Direct thrombosis of aneurysm with cellulose acetate polymer (CAP). Part II: preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* 1992;77:501-7.
- 118 Mandai S, Kinugasa K, Ohmoto T. Direct thrombosis of aneurysms with CAP: Part I: the nature of CAP and the results of thrombosis in experimental aneurysms. *J Neurosurg.* 1992;77:497-500.
- 119 Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J. Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology.* 1999;212:348-56.

- 120 Kinugasa K, Mandai S, Tsuchida S, Sugiu K, Kamata I, Tokunaga K, Ohmoto T, Tabuchi K. Cellulose acetate polymer thrombosis for the emergency treatment of aneurysms: angiographic findings, clinical experience, and histopathological study. *Neurosurgery*. 1994;34:694-701.
- 121 Sugiu K, Kinugasa K, Mandai S, Tokunaga K, Ohmoto T. Direct thrombosis of experimental aneurysms with cellulose acetate polymer (CAP): technical aspects, angiographic follow up and histological study. *J Neurosurg*. 1995;83:531-8.
- 122 Szikora I, Guterman LR, Standar SC, Wakhloo AK, Hopkins LN. Endovascular treatment of experimental aneurysms with liquid polymers: the protective potential of stents. *Neurosurgery*. 1996;38:339-47.
- 123 Macdonald RL, Mojtahedi S, Johns L, Kowalczyk A. Randomized comparison of Guglielmi detachable coils and cellulose acetate polymer for treatment of aneurysms in dogs. *Stroke*. 1998;29:478-86.
- 124 Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, Uno A, Yamashita K, Amemiya H. A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11:163-8.
- 125 Murayama Y, Viñuela F, Uthoff A, Akiba Y, Duckwiler GR, Gobin P, Vinters HV, Greff RJ. Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. *Neurosurgery*. 1998;43:1164-75.
- 126 Martin ML, Dolmatch BL, Fry PD, Machan LS. Treatment of type II endoleaks with Onyx. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:629-32.
- 127 Mafra Jr R. *O uso do agente embolizante Onyx na oclusão de vazamentos pós tratamento endovascular de aneurisma da aorta abdominal: estudo experimental [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

- 128 Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vinters HV, Viñuela F. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinocopathological experience in 23 patients. *Neurosurgery*. 2001;48:984-97.
- 129 Baccin CE, Campos CMS, Abicalaf R, Kanashiro LHT, Bolcato MR, Lima SS, Piske RL. Traumatic carotid-cavernous fistula: endovascular treatment with Onyx and coils. *Interventional Neuroradiology*. 2005;11:363-7.
- 130 Gobin YP, Murayama Y, Milanese K, Chow K, Gonzalez NR, Duckwiler GR, Viñuela F. Head and neck hypervascular lesions: embolization with ethylene vinyl alcohol copolymer – laboratory evaluation in swine and clinical evaluation in humans. *Radiology*. 2001;221:309-17.
- 131 Arat A, Cekirge S, Saatci I, Ozgen B. Transvenous injection of Onyx for casting of the cavernous sinus for the treatment of a carotid-cavernous fistula. *Neuroradiology*. 2004;46:1012-5.
- 132 Suzuki S, Lee DW, Jahan R, Duckwiler GR, Viñuela F. Transvenous treatment of spontaneous dural carotid-cavernous fistulas using a combination of detachable coils and Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1346-9.
- 133 Castaneda F, Goodwin SC, Swischuk JL, Wong GCH, Bonilla SM, Wang MJ, Abdel-Sayed OS. Treatment of pelvic arteriovenous malformations with ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx). *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:513-6.
- 134 Duffner F, Ritz R, Bornemann A, Freudenstein D, Wiendl H, Siekmann R. Combined therapy of cerebral arteriovenous malformations: histological differences between a non-adhesive liquid embolic agent and n-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA). *Clin Neuropathology*. 2002;21:13-7.

- 135 Akin ED, Perkins E, Ross IB. Surgical handling characteristics of an ethylene vinyl alcohol copolymer compared with N-butyl cyanoacrylate used for embolization of vessels in an arteriovenous malformation resection model in swine. *J Neurosurg.* 2003;98:366-70.
- 136 Molyneux A. Onyx liquid embolic system in the treatment of cerebral aneurysms – where are we now? *Neurointerventionist.* 2002;3:92-6.
- 137 Chaloupka JC, Viñuela F, Vinters HV, Robert J. Technical feasibility and histopathologic studies of ethylene vinyl copolymer (EVAL) using a swine endovascular embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:1107-15.
- 138 Chaloupka JC, Huddle DC, Alderman J, Fink S, Hammond R, Vinters HV. A reexamination of the angiotoxicity of superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:401-10.
- 139 Pamuk AG, Saatci I, Cekirge HS, Aypar U. A contribution to the controversy over dimethyl sulfoxide toxicity: anesthesia monitoring results in patients treated with Onyx embolization for intracranial aneurysms. *Neuroradiology.* 2005;47:380-6.
- 140 Marshall LF, Camp PE, Bowers SA. Dimethyl sulfoxide for the treatment of intracranial hypertension: a preliminary trial. *Neurosurgery.* 1984;14:659-63.
- 141 Lupattelli T, Abubacker Z, Morgan R, Belli AM. Embolization of a renal artery aneurysm using ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx). *J Endovasc Ther.* 2003;10:366-70.
- 142 Fisher CM, Kistler JP and Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6:1-9.

- 143 Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28:14-20.
- 144 Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet.* 1975;1:480-4.
- 145 Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales. A systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2:110-8.
- 146 van Gijn J, Bromberg JEC, Lindsay KW, Hasan D, Vermeulen M. Definition of initial grading, specific events, and overall outcome in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. A survey. *Stroke.* 1994;25:1623-7.
- 147 Taylor CL, Selman WR, Kiefer SP, Ratcheson RA. Temporary vessel occlusion during intracranial aneurysm repair. *Neurosurgery.* 1996;39:893-906.
- 148 Samson D, Batjer HH, Bowman G, Mootz L, Krippner WJ Jr, Meyer YJ, Allen B. A clinical study of the parameters and effects of temporary arterial occlusion in the management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1994;34:22-9.
- 149 Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology.* 1999;52:1799-805.
- 150 Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke.* 2001;32:597-605.
- 151 International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms – risks of rupture and risks of surgical intervention. *N England J Med.* 1998;339(24):1725-33.

- 152 Raaymakers TWM, Rinkel GJE, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke*. 1998;29:1531-8.
- 153 Fiorella D, Albuquerque FC, McDougall CG. Durability of aneurysm embolization with matrix detachable coils. *Neurosurgery*. 2006;58:51-9.
- 154 Vallee JN, Pierot L, Mont'Alverne F, Turjman F, Bonafe A, Bracard S, Lo D, Crozier S, Duffau H, Campos HMB, Jean B, Guillevin R, Chiras J. Unruptured intracranial aneurysms treated by three-dimensional coil embolization: evaluation of the postoperative aneurysm occlusion volume. *Neuroradiology*. 2005;47:438-45.
- 155 Raymond J, Sauvageau E, Salazkin I, Ribourtou E, Gevry G, Desfaits AC. Role of the endothelial lining in persistence of residual lesions and growth of recurrences after endovascular treatment of experimental aneurysms. *Stroke*. 2002;33:850-5.
- 156 Bavinski G, Talazoglu V, Killer M, Richling B, Gruber A, Gross CE, Plenck Jr H. Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg*. 1999;91:284-93.
- 157 Ishihara S, Mawad ME, Ogata K, Suzuki C, Tsuzuki N, Katoh H, Ohnuki A, Miyazawa T, Nawashiro H, Kaji T, Shima K. Histopathologic findings in human cerebral aneurysms embolized with platinum coils: report of two cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:970-4.
- 158 Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, McDougall CG. Preliminary experience using the neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2004;54:6-17.
- 159 Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG. Usefulness of the neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6 month) follow-up. *Neurosurgery*. 2005;56:1191-201.