

EVANDRO CÉSAR DE SOUZA

**Resultados do tratamento radiocirúrgico de doentes
com malformações arteriovenosas encefálicas
classificadas como graus 3A, 3B, 4 ou 5 previamente
submetidos ou não à embolização**

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. Manoel Jacobsen Teixeira

**SÃO PAULO
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

reprodução autorizada pelo autor

Souza, Evandro César de

Resultados do tratamento radiocirúrgico de doentes com malformações arteriovenosas encefálicas classificadas como graus 3A, 3B, 4 ou 5 previamente submetidos ou não à embolização / Evandro César de Souza. -- São Paulo, 2010.

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

Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Manoel Jacobsen Teixeira.

Descritores: 1.Radiocirurgia 2.Malformações arteriovenosas intracranianas
3.Embolização terapêutica 4.Oclusão técnica cirúrgica 5.Radioterapia 6.Neurocirurgia

USP/FM/SBD-065/10

*A luta do homem por alcançar a verdade de sua
condição contra todas as formas de opressão.*

Marguerite Yourcenar

DEDICATÓRIA

A Deus, por ter me dado este anjo que chamo de filho, companheiro, amigo e de Henrique.

Ao meu amado filho pela gratuidade do seu amor, por ter me ensinado a amar e ser feliz, por já ser um grande exemplo de caráter, inteligência, sensibilidade, amizade e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Ao mestre e amigo, Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, por ter me ensinado a ser um profissional médico, pela oportunidade que me deu de praticar a radiocirurgia, pelo incentivo constante de aprimoramento e por ser meu orientador.

Ao profissional e amigo, Prof. Dr. Ronie Leo Piske, que de modo brilhante, dividiu seus conhecimentos durante todo o período de elaboração deste trabalho que, por sua vez, não poderia ter sido realizado sem sua participação.

Ao profissional e amigo, Prof. Dr. Antonio A. F. de Salles, por ter permitido que eu recebesse o treinamento de radiocirurgia na Universidade da Califórnia, Los Angeles, Estados Unidos da América e pelo seu exemplo como professor, amigo e pai de família.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Wladimir Nadalin, Dr. Eberval Gadelha Figueiredo e Dr. Eric Talamoni Fonoff pelas valiosas sugestões.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nutrini, por ter permitido realizar este trabalho no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

Aos Drs. Lavoasier F. Albuquerque e Sebastião Corrêa, por compartilharem seus conhecimentos e por me estimular a crescer profissionalmente.

Aos físicos médicos, Steven Goetsch, Tim Solberg, Débora Russo e Renilson Teixeira, que aprimoram meus conhecimentos em radiocirurgia.

Ao Dr. Salomon Benabou, chefe do serviço de Radiocirurgia do Hospital Benificência Portuguesa de São Paulo, que concordou com a realização deste trabalho.

Ao meu amado pai, Ademar de Souza, que certamente está muito orgulhoso por este trabalho, pelo exemplo de humildade, de bondade e dignidade e que Deus lhe abençoe.

À minha amada mãe Veci, meus irmãos Fábio e Adriana, pela compreensão, suporte e estímulo que sempre me deram.

Às minhas tias, Maria de Lourdes de Souza Matos e Orlinda de Souza Bernardino, por terem plantado em mim as primeiras sementes do aprendizado e da profissão.

Ao meu tio Chiquinho, pelo apoio e estímulo constantes.

À freira Hilde G'arden, pelo seu exemplo de fé, por ter me ajudado em meus primeiros alicerces na relação com Deus e mostrar como se pode ser sem nenhuns forma de opressão.

À minha avó Ana, por sempre ter acreditado em mim, estimulando na Fé, para a vida e para que eu fosse um grande profissional, que Deus lhe abençoe.

Ao meu avô preto, pelo exemplo de caráter, de pai, de homem, de avô, de seriedade na vida, de sabedoria e humildade, que certamente está muito orgulhoso por este trabalho, que Deus lhe abençoe.

A todos os meus primos e primas, pela compreensão e estímulos constantes.

Ao meu avô Tito, por ter admirado e acreditado no neto e ter se despedido no caminho do Oriente Eterno.

À Joline Bortolai Borba, pela compreensão e estímulos constantes para que este trabalho fosse realizado.

A todos os meus amigos José Alberto, Flávio, James, Nelson Turri, Jefferson, Eduardo Medugno, Sérgio Casaro, Odair, Sérgio Granieri, Benhur, Osmar Moraes, Mário Flávio, Adriana e aos ocultos, pela compreensão, pelos estímulos constantes e por, sempre, acreditarem em mim.

À Sta. Gilde Pinto Nascimento, pela amizade e carinho a mim dispensados.

À minha amiga e profissional Maria Helena Vargas, pelo intenso apoio depositado durante a realização deste trabalho, por ter estimulado e acreditado no trabalho ora realizado.

À Creusa, pelo trabalho profissional e, ao mesmo tempo atencioso na elaboração do estudo estatístico deste trabalho, os meus agradecimentos.

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, Suely 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

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	4
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Radiocirurgia	10
3.2 Radiobiologia.....	15
3.3 Embolização.....	18
4 MÉTODOS	21
4.1 Casuística.....	22
4.2 Métodos.....	25
4.2.1 Critérios de inclusão.....	25
4.2.2 Embolização.....	26
4.2.3 Radiocirurgia	28
4.2.4 Acompanhamento após a radiocirurgia.....	30
4.2.5 Coleta e armazenamento dos dados.....	30
4.2.6 Análise Estatística	32
5 RESULTADOS	33
5.1 Avaliação do resultado da embolização	41
5.2 Efetividade e Eficácia da Embolização.....	45
5.3 Oclusão da MAVE após a 1ª Rc.....	47
5.4 Hemorragia após o tratamento da MAVE.....	51
5.5 Avaliação Multifatorial.....	53
6 DISCUSSÃO.....	57
7 CONCLUSÕES.....	75
8 ANEXOS.....	77
9 REFERÊNCIAS	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1ª Rc	- Primeiro tratamento radiocirúrgico
2ª Rc	- Segundo tratamento radiocirúrgico
A	- Alto
B	- Baixo
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cGy	- Centigray
EUA	- Estados Unidos da América
Gy	- Gray
HIP	- Hemorragia intraparenquimatosa
HIV	- Hemorragia intraventricular
HSA	- Hemorragia subaracnóideia
IBCA	- Iso-butil 2 cianoacrilato
M	- Médio
MAVE	- Malformação arteriovenosa encefálica
NBCA	- n-butil cianoacrilato
p	- Nível de significância
RJ	- Rio de Janeiro
RM	- Ressonância magnética
TC	- Tomografia computadorizada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com o histórico neurológico dos doentes (n = 90)	23
Tabela 2 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com a localização da MAVE (n = 90)	34
Tabela 3 -	Frequência absoluta e relativa de ocorrência de hemorragia na apresentação clínica (n = 90)	35
Tabela 4 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às alterações de sua angioarquitetura (n=90)	35
Tabela 5 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às anormalidades da angioarquitetura da MAVE, de acordo com a ocorrência ou não de hemorragia e graus de significância (p).....	36
Tabela 6 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) em relação ao número total de doentes e das localizações das MAVEs (**) quanto à localização da MAVE de acordo com a ocorrência de hemorragia e grau significância (p)	37
Tabela 7 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao grau da MAVE quando do diagnóstico e no momento prévio à 1ª Rc (n = 90)	38
Tabela 8 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto à natureza de novas anormalidades no exame de RM após a 1ª Rc e média, desvio padrão (dp), mediana e valores mínimo e máximo do período de tempo após a 1ª Rc transcorrido até sua evidenciação	39
Tabela 9 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com a ocorrência ou não de hipersinal em T2 ou radionecrose no exame de RM em relação à localização da MAVE após a 1ª Rc	39

Tabela 10 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) de acordo com a natureza e média, desvio-padrão (dp), mediana, valores mínimo e máximo do período tempo (em meses) transcorrido até a ocorrência de hipersinal em T2 ou radionecrose após a 2ª Rc.....	40
Tabela 11 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao grau do fluxo sanguíneo da MAVÉ antes e após a embolização (n = 59)	41
Tabela 12 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) de acordo com os valores da média, desvio-padrão (dp), mediana e valores mínimo e máximo das idades e diâmetros das MAVEs quando do diagnóstico e após a embolização, dos volumes das MAVEs antes da 1ª Rc nos doentes tratados ou não com embolização, doses de radiação prescritas na 1ª Rc e grau de significância (p).....	42
Tabela 13 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às complicações clínicas, alterações no exame de RM, ocorrência de oclusão da MAVÉ ou necessidade da 2ª Rc nos doentes embolizados ou não e grau de significância (p)	43
Tabela 14 - Distribuição dos doentes de acordo com a média, desvio-padrão (dp), mediana, valores mínimo e máximo dos diâmetros das MAVEs antes e após sua embolização (n = 59) e grau de significância (p)	43
Tabela 15 - Distribuição dos doentes com MAVEs em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto à redução do grau e do fluxo sanguíneo das MAVEs antes e após a embolização (n = 59)	44
Tabela 16 - Distribuição dos doentes com MAVÉ graus 3A, 3B, 4 ou 5 em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao fluxo sanguíneo após a embolização (n = 59)	44
Tabela 17 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao número de parâmetros (grau ou fluxo sanguíneo) que melhoraram com a embolização de acordo com o grau original das MAVEs (n = 59).....	45
Tabela 18 - Complicações neurológicas temporárias em números absolutos (n) e em percentagens (%) decorrentes da embolização das MAVs (n = 8).....	46

Tabela 19 - Natureza das complicações permanentes em números absolutos (n) e percentagens (%) decorrentes da embolização da MAVe (n = 9)	46
Tabela 20 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) quanto à média, desvio-padrão (dp), mediana, valores mínimo e máximo das idades, diâmetros da MAVe antes e após a embolização, volumes (em cm ³) das MAVEs antes da 1 ^a Rc, dose de radiação prescrita na 1 ^a Rc (em cGy) de acordo com a ocorrência ou não de oclusão e significância (p).....	48
Tabela 21- Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%), quanto às complicações clínicas e anormalidades nos exames de RM dos doentes embolizados ou não em que ocorreu ou não oclusão da MAVe	49
Tabela 22 - Coeficiente de correlação de Pearson entre o volume e a dose de radiação, de acordo com a ocorrência ou não de oclusão da MAVe	49
Tabela 23 - Coeficiente de correlação de Pearson entre os volumes (em cm ³) das MAVEs e as idades dos doentes ou doses de radiação (em cGy) e idades dos doentes de acordo com a ocorrência ou não de oclusão da MAVe	51
Tabela 24 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com a ocorrência ou não de hemorragia após a 1 ^a Rc ou a 2 ^a Rc, grau e fluxo das MAVEs antes da 1 ^a Rc e grau de significância (p).....	52
Tabela 25 - Coeficiente de correlação de Pearson entre os volumes das MAVEs (em cm ³) e as doses de radiação (em cGy), de acordo com o tipo de anormalidade adicional observada na RM	54
Tabela 26 - Coeficiente de correlação de Pearson entre os volumes das MAVEs (em cm ³) e as doses de radiação (em cGy), de acordo com ocorrência ou não de complicações neurológicas	55
Tabela 27 - Coeficiente de correlação de Pearson entre os volumes das MAVEs (em cm ³) e as doses de radiação (em cGy), de acordo com a execução ou não da embolização	56

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Correlação entre as doses de radiação (em cGy) e os volumes das MAVEs (em cm³), de acordo com a ocorrência ou não da sua oclusão após a 1ª Rc50
- Gráfico 2 - Volumes das MAVEs (em cm³) x Dose de radiação (em cGy) na 1ª Rc x anormalidades adicionais no exame de RM53
- Gráfico 3 - Volumes das MAVEs (em cm³) x Doses de radiação (em cGy) na 1ª Rc x ocorrência de complicações neurológicas após a 1ª Rc54
- Gráfico 4 - Volumes das MAVEs (em cm³) x Doses de radiação (em cGy) administradas na 1ª Rc x Embolização55

RESUMO

Souza EC. *Resultados do tratamento radiocirúrgico de doentes com malformações arteriovenosas encefálicas classificadas como graus 3A, 3B, 4 ou 5 previamente submetidos ou não à embolização* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introdução: O risco do tratamento das malformações arteriovenosas encefálicas (MAVEs) é proporcional à sua graduação. O processo de seleção da técnica empregada depende, além da natureza e localização das MAVEs, das condições clínicas e idade dos doentes e da disponibilidade de profissionais treinados e de equipamentos apropriados no ambiente onde o doente é tratado. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da radiocirurgia e da embolização prévia ao tratamento radiocirúrgico das MAVEs classificadas como graus 3A, 3B, 4 ou 5. **Métodos e Resultados:** O trabalho baseou-se na observação retrospectiva de prontuários clínicos e de arquivos de imagens de 90 doentes com diagnóstico de MAVEs classificadas como graus 3A, 3B, 4 ou 5 submetidos a tratamento com radiocirurgia precedida ou não de embolização no Departamento de Radioterapia e Radioterapia Estereotáctica, Neuroradiologia Intervencionista e Neurocirurgia da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo, de outubro de 1993 a outubro de 2008. As idades dos doentes variaram de sete a 60 anos (média de 30,6 anos \pm 11,59 anos, mediana de 28 anos). Eram do sexo feminino 46 (51,1%) doentes. Todos foram submetidos a três exames de ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) no primeiro ano de acompanhamento e a um exame de RM ou TC do encéfalo no segundo e terceiro anos. Quando um dos exames sugeriu oclusão da MAVE ou o período de acompanhamento foi maior que três anos, os doentes foram submetidos à angiografia digital do encéfalo. Em 51 (56,7%) dos 90 doentes tratados ocorreu oclusão completa da MAVE após a primeira radiocirurgia (1ª Rc), em 21 (23,3%) foram evidenciadas complicações clínicas em 36 (40,0%), foram visibilizadas anormalidades no exame de RM. Em 30 (33,3%) doentes evidenciou-se hipersinal no encéfalo em T2 na RM

e, em seis (6,7%), radionecrose. Trinta e dois(82,0%) dos 39 doentes que não apresentaram oclusão completa da MAVÉ após a 1ª Rc foram submetidos à segunda radiocirurgia (2ª Rc). Ocorreu oclusão completa em 12 (37,5%) destes doentes, instalaram-se complicações clínicas em cinco (15,6%) e, anormalidades no exame de RM em oito (25,0%), ou seja, hipersinal em T2 na RM em três (9,5%) e radionecrose em cinco (15,6%).

Conclusão: Concluiu-se que a radiocirurgia foi eficaz no tratamento das MAVÉs graus 3A, 3B, 4 e 5, que as MAVÉs classificadas como grau 3B devem tratadas, preferencialmente, apenas com radiocirurgia e que as MAVÉs classificadas como 3A, 4 e 5 devem ser submetidas à embolização previamente à radiocirurgia para reduzir-se sua graduação e seu fluxo sanguíneo.

Descritores: radiocirurgia, malformações arteriovenosas intracranianas, embolização, oclusão, radioterapia, neurocirurgia.

SUMMARY

Souza EC. *The results of radiosurgical treatment of Grade 3A, 3B, 4 and 5 cerebral arteriovenous malformations previously treated or not with embolization* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introduction: The risk of treatment of the cerebral arteriovenous malformations (AVM) is proportional to their grade and is affected by the method used. The selection of the AVM therapeutic method depends of the vascular pattern and anatomical site, clinical condition and age of the patient, experience of the treating team and of the equipment available. **Objectives:** This study aimed the evaluation of the efficacy of the radiosurgical treatment of Grade 3A, 3B, 4 and 5 cerebral AVMs in patients previously treated or not with embolization. **Methods and Results:** The data of the clinical notes and the computed tomography (CT) and magnetic resonance (RM) images of the brain of 90 patients with Grade 3A, 3B, 4 or 5 cerebral embolised or not AVMs treated with radiosurgery at the Department of Radiotherapy, Stereotactic Radiotherapy, Interventional Neuroradiology and Neurosurgery at Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo were retrospectively reviewed. The ages of the patients ranged from 7 to 60 years of (average = 30.6 ± 11.59 years; median = 28 years) and 46 (51.1%) were female. During the first year after treatment three MR or CT scans of the brain were evaluated and one at the end of the 2nd and 3rd years after the treatment one MR or CT scan were re-evaluated respectively. When the brain scans suggest AVM occlusion, cerebral angiography was performed. In 51 of the 90 patients (56.7%) there was complete occlusion of the AVM after one radiosurgical treatment; 21 of the patients (23.3%) had clinical complications. In 36 patients (40.0%) new abnormalities of the MR became evident. Thirty (33.3%) presented T2 hypersignal and six (6.7%), had radionecrosis. From the 39 patients who did not had complete occlusion of the AVM, 32 (82.0%) had a second radiosurgical course of treatment; in 12

(37.5%) the AVM became completely occluded but five (15.6%) had clinical complications. Eight (25.0%) of these patients presented new abnormalities at the MR scan of the brain; three (9.5%) had T2 hypersignal and five (15.6%) radionecrosis. **Conclusions:** Radiosurgery was effective in the treatment of Grade 3A, 3B, 4 and 5 cerebral AVMs , Grade 3B cerebral AVM should be treated only with radiosurgery without previous embolization, and Grade 3A, 4 and 5 AVMs should be treated with embolization to reduce their AVM grade and blood flow prior to radiosurgery.

Descriptors: radiosurgery, cerebral arteriovenous malformations, embolization, occlusion, radioteraphy, neurosurgery.

1 INTRODUÇÃO

As malformações arteriovenosas encefálicas (MAVEs) são frequentes na população. Manifestam-se clinicamente em todas as faixas etárias, mas predominam nas fases produtivas das vidas dos indivíduos e expressam-se como déficits neurológicos, epilepsia ou hemorragia intracraniana, na maioria das vezes.

Atualmente, há três modalidades de tratamento das MAVEs, a cirurgia, a embolização e a radioterapia. Estes métodos podem ser aplicados isolada ou conjuntamente. Dentre os fatores que devem ser considerados para a decisão sobre o tratamento incluem-se, a idade dos doentes, os riscos da terapia, as expectativas dos resultados terapêuticos e a história natural da MAVe. O processo de seleção da técnica a ser empregada é complexo e depende da natureza da MAVe e das condições clínicas do doente. Também deve contemplar a disponibilidade de equipamento no ambiente onde o doente está sendo tratado e da experiência dos profissionais que executam o tratamento. Admite-se que as MAVEs graus 1 e 2 devem ser tratadas com método microcirúrgico. Entretanto, a decisão terapêutica torna-se mais complexa quando os doentes estão neurologicamente íntegros ou quando apresentam MAVEs graus 3A, 3B, 4 ou 5.

As controvérsias sobre os méritos terapêuticos justificam a realização de uma pesquisa que visa a analisar os resultados do tratamento radiocirúrgico de doentes com MAVEs graus 3A, 3B, 4 e 5 previamente embolizados ou não.

2 OBJETIVOS

Foi objetivo primário da presente pesquisa:

- Avaliar a eficácia da embolização prévia como etapa do tratamento radiocirúrgico de doentes com MAVEs classificadas como graus 3A, 3B, 4 e 5;

Foi objetivo secundário da presente pesquisa:

- Avaliar a eficácia da radiocirurgia como método de tratamento de doentes com MAVEs classificadas como graus 3A, 3B, 4 e 5.

3 REVISÃO DA LITERATURA

As lesões cerebrovasculares são frequentes na população. Entretanto, a prevalência das malformações vasculares encefálicas é difícil de ser estimada.

As quatro principais anormalidades primárias ou malformações vasculares podem ser classificadas como: arteriais (aneurismas), arteriovenosas (malformações ou fístulas), capilares (telangiectasias) ou venosas (malformações cavernosas) (McCormick, 1978).

Acredita-se que 0,14% a 0,8% da população apresente malformação arteriovenosa encefálica (MAVE) (Michelsen, 1979; Garretson, 1985; Jellinger, 1986). Estas são responsáveis por 2% dos acidentes vasculares encefálicos e por 38% das hemorragias encefálicas em doentes com idades variando de 15 a 45 anos (Toffol *et al.*, 1987).

As MAVEs originam-se de defeito na morfogênese do leito vascular do encéfalo, ou seja, de anormalidades no processo de maturação dos capilares embrionários do que resulta persistência do seu estado plexiforme primitivo. As MAVEs congênicas instalam-se na terceira semana da vida intra-uterina, estágio em que ocorre a organização vascular das artérias, capilares e veias primitivas. Quando ocorre bloqueio do desenvolvimento vascular, podem instalar-se comunicações arteriovenosas diretas, sem a interposição do leito capilar normal. As alterações nos vasos que se

justapõem às MAVEs são adquiridas e decorrem da reação e da adaptação da árvore vascular, fenômeno que depende de fatores congênitos e das alterações hemodinâmicas resultantes de sua existência. As consequências destas anormalidades influenciam as apresentações clínicas e o prognóstico dos doentes, de modo que, lesões similares podem apresentar-se diferentemente em diferentes idades no mesmo doente e em diferentes doentes, do que resultam várias interpretações das razões da história natural da doença e a adoção de condutas terapêuticas, às vezes díspares (Berenstein e Lasjaunias, 1992).

As MAVEs são constituídas de rede anormal, variada em número e em estrutura, dos vasos que comunicam entre si os compartimentos arterial e venoso, sem a interposição da rede capilar entre ambos. São compostas de nido de artérias anômalas, cujas paredes possuem elastina e músculo liso, e veias com dimensões variadas.

As MAVEs representam funcionalmente comunicações arteriovenosas sem a presença de capilares; angiograficamente são, geralmente, visibilizadas como veias. As artérias e as veias que participam das MAVEs são as mesmas que também vascularizam o tecido encefálico da região onde se alojam. As paredes vasculares são finas devido à inexistência da musculatura lisa e à reduzida espessura da lâmina elástica. Esta rede plexiforme, denominada de nido, é zona de baixa resistência ao fluxo sanguíneo, o que proporciona aumento da velocidade do fluxo arteriovenoso no seu interior, com o conseqüente aumento do calibre da malha arterial e venosa que participam, respectivamente, da sua nutrição e drenagem. É

virtualmente impossível distinguir-se diferenças entre as artérias e as veias na região do nido (Youmans, 1996). A rede vascular que a compõe substitui o parênquima encefálico. Entretanto, em certas MAVEs, pode persistir tecido gliótico entre os vasos que compõem o nido, onde, às vezes, há evidências de hemorragia recente. O nido das MAVEs pode, primariamente, envolver os vasos da leptomeninge e estender-se para as fissuras e sulcos. Pode também envolver territórios vasculares encefálicos profundos, córtex cerebral, tronco encefálico, cerebelo e ou plexos coróides (Drake, 1979; Jinkins, 1988). Aproximadamente 2% das MAVEs são múltiplas e as demais, solitárias (McCormik, 1978).

A reação do tecido vascular ao fluxo elevado prolongado depende das características individuais de cada doente. A evolução da rede vascular ao regime da pressórico da MAVE inicia-se durante a vida intra-uterina e cursa de acordo com as anormalidades estabelecidas pelo fluxo sanguíneo (adaptações anatômicas). Estas persistem, desenvolvem-se e modificam-se com o passar do tempo, resultando em trombose, roubo de sangue, estenose, defeitos da parede vascular, desenvolvimento de circulação colateral, etc., ou causam eventos agudos como a rotura da MAVE. O nido recruta colaterais em decorrência do aumento do fluxo. Não há, portanto, necessidade de tratamento dos vasos colaterais para que ocorra oclusão completa do nido (Graves, 1990).

O equilíbrio circulatório encefálico desestabiliza-se devido ao aumento do fluxo no nido das MAVEs (Berenstein e Lasjaunias, 1992). Deste modo, pode ocorrer comprometimento da circulação perilesional e à distância,

devido à redução da perfusão tecidual, ao roubo arterial, à compressão tecidual, à hipertensão venosa e às anormalidades isquêmicas (Drake, 1979). As apresentações clínicas das MAVEs podem decorrer destas modificações anatômicas e fisiológicas do compartimento circulatório encefálico. Muitos eventos adquiridos são reversíveis, o que expressa a labilidade do sistema (angiopatia de alto fluxo) ou são de natureza compensatória (trombose espontânea, reorganização anatômica, circulação colateral, etc.). Compreendendo-se adequadamente a vulnerabilidade e a adaptabilidade do compartimento vascular, pode-se prever os efeitos biológicos da MAVE no indivíduo e não meramente analisar dados estatísticos em determinada população (Lasjaunias *et al.*, 1986).

3.1 Radiocirurgia

A radiocirurgia foi desenvolvida pelo neurocirurgião sueco Lars Leksell em 1951. Inicialmente teve a finalidade de produzir lesão limitada e precisa no encéfalo com dose única de radiação sem necessidade da trepanação do crânio e evitar-se, deste modo, o risco de ocorrência de infecção e ou de hemorragia intracraniana durante a realização de neurocirurgias funcionais. Para a sua execução há necessidade de fonte de radiação externa ao doente e de o alvo no interior do crânio ser precisamente localizado no espaço com o uso de método estereotáctico. Utilizam-se, atualmente, equipamentos de irradiação dotados de fontes de cobalto ou aceleradores lineares ou de partículas, ou seja, de fontes externas ao doente capazes de induzir efeito radiobiológico em alvos intracranianos determinados

estereotacticamente. A radiocirurgia possibilita liberação de doses elevadas de radiação ionizante nos tecidos predeterminados e evita que doses clinicamente significantes sejam administradas no tecido encefálico adjacente a eles (Leksell *et al.*, 1967). O método, potencialmente, causa necrose de uma estrutura e apresenta elevado decaimento da dose nas margens do volume-alvo; o uso da técnica estereotáctica constitui pré-requisito para sua realização (Beraha *et al.*, 1984).

Em 1967, Leksell *et al.* apresentaram o primeiro instrumento especialmente construído para realizar radiocirurgia de estruturas intracranianas, ou seja, a “Unidade de Raios Gama Número Um” ou *Gama Unit 1*. O equipamento dispunha de 170 fontes de cobalto-60 distribuídas na superfície interna de uma semi-esfera e alocadas de modo que possibilitava que os diminutos feixes de radiação fossem dirigidos para o volume-alvo com elevada precisão espacial e excelente reprodutibilidade física. Inicialmente, a técnica foi utilizada para tratar doentes com dor, psicopatia ou anormalidades do movimento (Leksell, 1951). A análise anatomopatológica das lesões de doentes com dor submetidos à talamotomia radiocirúrgica subsidiou sua aplicação para o tratamento de lesões intracranianas, incluindo-se as MAVEs e os tumores encefálicos. Em 1972, Steiner *et al.* observaram que ocorreu oclusão de MAVE inoperável após a aplicação de radiocirurgia em um doente. Em 1975, foi desenvolvido o segundo aparelho de radiocirurgia com raios gama, agora provido de colimadores circulares com diâmetros maiores (de 8 e 14 mm), o que possibilitou a irradiação de volumes maiores que com o método originalmente descrito. Barcia *et al.* (1982) foram

os primeiros a tratar um doente com neurinoma do oitavo nervo craniano e outro com fístula carótido-cavernosa com equipamento de radioterapia de Cobalto convencional, mas acoplado ao sistema estereotático. Beraha *et al.* (1983), no Brasil, foram os primeiros a descrever e a utilizar o acelerador linear acoplado a um aparelho estereotático para tratar com radiocirurgia um doente com fístula carótido-cavernosa espontânea. Concomitantemente, Betti e Derechinsky (1983), também desenvolveram o método de radiocirurgia com acelerador linear. Em 1985, Colombo *et al.* desenvolveram a técnica de radiocirurgia dinâmica com o uso de acelerador linear associado à mesa móvel sobre a qual o doente repousa durante a realização do tratamento.

Atualmente são mais utilizados os sistemas de radiocirurgia que emitem raios gama a partir do Cobalto-60, ou seja, a Gama Unit[®] (*Leksell Gamma Knife, Elekta Instrument AB, Inc., Stockholm, Sweden*) ou a partir dos aceleradores lineares (*LINAC*).

A unidade Gama Unit[®] foi desenvolvida somente para lesar o tecido neural ou tratar lesões situadas no compartimento intracraniano. A cabeça do doente é imobilizada em um aparelho estereotático, a radiação é proporcionada por 201 fontes de Cobalto-60 colimadas secundariamente com cones com formação circular e com diâmetros de 4, 8, 14 e 18 mm e dispostos de modo a gerar feixes de radiação dirigidos para um isocentro. Colimadores com dimensões diferentes e bloqueadores dos colimadores secundários possibilitam modificar a distribuição da isodose e proteger estruturas funcionalmente importantes.

Os sistemas LINAC utilizam feixes de fótons colimados e dirigidos a alvos predeterminados localizados com aparelhos estereotáticos com fixação esquelética (Beraha *et al.*, 1985) ou não. Máscaras faciais e moldes bucais ou occipitais são utilizados quando o tratamento é realizado fracionadamente. Dispositivos especiais permitem sua aplicação em outras regiões do corpo. As curvas de isodose são delineadas de acordo com a amplitude dos arcos de translação dos feixes de radiação emitidos pelo acelerador linear, os ângulos dos feixes de radiação, a duração da exposição e conformação dos cones ou dos colimadores com múltiplas folhas (“*multileaf collimator*”). No passado, os feixes de radiação utilizados eram retangulares ou circulares, o que dificultava adaptar a curva de isodose da radiação à forma, geralmente irregular, das lesões. Para tratá-las, portanto, eram necessários vários isocentros, o que aumentava a heterogeneidade da radiação e, conseqüentemente, seus efeitos adversos e morbidade (Nedzi *et al.*, 1991). O desenvolvimento dos colimadores com múltiplas lâminas, proporcionou melhora da conformidade da dose nos alvos, diminuição da necessidade de vários isocentros e, conseqüentemente, redução da radiação do tecido encefálico normal (Shiu *et al.*, 1997). Aceleradores providos de colimadores estáticos e controlados por robôs podem gerar feixes de radiação em número, direções, ângulos e duração de exposição variados. Doses relativamente altas de radiação podem ser aplicadas durante uma única sessão, enquanto que, doses moderadas ou baixas, em várias frações. O sistema Cybernife (*Cyberknife; Accuray, Sunnyvale, CA*), que tem como fonte de radiações o LINAC, faz

uso de braço robótico controlado por programa de imagem para localizar e posicionar os segmentos corpóreos dos doentes em tempo real, de modo a possibilitar o tratamento de lesões ou atingir alvos que se movem com vários ângulos de penetração da radiação, sem a necessidade de fixação esquelética (Chang *et al.*, 2003; Yu *et al.*, 2004; Gerszten *et al.*, 1996 e 2007).

Os sistemas que utilizam feixes de partículas aceleradas pelo “Cyclotron” ou “Synchrotron” possibilitam melhor distribuição da dose em relação aos sistemas de fótons, o que os tornam mais apropriados para tratar lesões volumosas ou próximas a estruturas funcionalmente importantes. Entretanto, são disponíveis apenas em poucos centros em virtude do seu elevado custo (Smith *et al.*, 1993; Phillips *et al.*, 1994; Levy *et al.*, 1999).

Os avanços recentes observados nos métodos de imagem e nos sistemas de planejamento facilitaram a identificação das lesões e melhoraram a determinação da dose, enquanto que os avanços nas técnicas de mecânica contribuíram para melhorar a precisão do procedimento (Liscák *et al.*, 2007).

3.2 Radiobiologia

A radiocirurgia possibilita que taxas de doses elevadas de radiação ionizante atuem em alvos predeterminados e que doses clinicamente significantes não sejam administradas no tecido encefálico adjacente a eles (Leksell, 1951; Steiner *et al.*, 1972).

O modelo linear quadrático explica por meio de fórmula matemática a curva de sobrevivência das células irradiadas. Neste modelo, consideram-se as constantes alfa e beta (α/β) do tecido. O evento α representa a proporção das células mortas pela ação direta da radiação e corresponde ao segmento linear da curva. O efeito β representa a morte celular decorrente do acúmulo das lesões subletais e corresponde ao segmento quadrático da curva. Há momento em que o montante da morte celular por efeito α equipara-se ao do efeito β ; este ponto da curva tem seu valor correspondente expresso como Gray (Gy) que é o valor da fração α/β para determinado agrupamento celular (Fowler, 1989).

O modelo linear quadrático da fórmula de isoefeito permite a comparação entre a técnica de radioterapia fracionada e a técnica de radiocirurgia. O ganho terapêutico para a fração única da radiocirurgia é o fator α/β da fórmula:

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

Onde:

BED = efeito radiobiológica da dose

nd = dose fracionada total

d = dose de radiocirurgia

[Fonte: Fowler, 1989]

Quanto menor o valor de α/β , maior o efeito biológico da radiocirurgia. As MAVEs e os tecidos encefálicos normais são considerados, em termos de constante tecidual, tecidos de resposta tardia, cujos valores α/β são baixos (ao redor de 2). Assim, tanto as MAVEs, quanto os tecidos encefálicos, sofrem, de modo singular, os efeitos biológicos da radiocirurgia. Quando se aplica fração isolada de 20 Gy, por exemplo, obtém-se efeito biológico muito maior do que o observado nos tecidos com alto índice de proliferação celular. O efeito equivalente pode chegar a 110 Gy para vasos, sendo que para os tumores o efeito corresponde à dose de 50 Gy utilizando-se o fracionamento habitual é de 2 Gy/dia. O efeito biológico é menor nas células gliais próximas ao nido devido à sua baixa oxigenação (Larson *et al.*, 1993).

Os resultados relatados por Steiner, em 1985, sobre o tratamento das MAVEs pequenas com radiocirurgia são impressionantes. A radiação induz efeitos radiobiológicos que resultam na oclusão dos vasos anormais que compõem o nido das MAVEs. Esta decorre da lesão das células endoteliais, espessamento da camada íntima, duplicação da camada elástica interna, proliferação da musculatura lisa, deposição de colágeno de tipo IV e hialinização tecidual (De Salles *et al.*, 1996; Schneider *et al.*, 1997). O efeito depende da dose da radiação, do volume do tecido irradiado e do momento da avaliação após o tratamento (Niranjan *et al.*, 2004). As alterações histológicas podem ser divididas em quatro graus, de acordo com a ocorrência das alterações histológicas observadas: 1) lesão endotelial ou separação da íntima, 2) proliferação concêntrica das camadas íntima e

média, 3) espessamento concêntrico da parede vascular, redução da celularidade e hialinização tecidual, 4) obliteração do vaso por substituição por hialina. Estas alterações instalam-se progressivamente e resultam, de acordo com a sequência apresentada, em estenose ou obliteração do lume vascular que se manifestam, principalmente, às custas do componente muscular das MAVEs. Os vasos pequenos são mais afetados do que os de calibre maior. Os efeitos da radiação são concêntricos ou excêntricos e envolvem toda ou quase totalmente a circunferência da parede vascular (Schneider *et al.*, 1997).

Dentre os mecanismos de lesão dos vasos sanguíneos produzidos pela radiação destacam-se as mudanças fenotípicas que ocorrem nas paredes vasculares, especialmente no endotélio e que se manifestam como expressão ou supressão do produto de um gene específico ou proteína que afetam a progressão do ciclo, a proliferação ou a morte celular devido à citotoxicidade ou apoptose (O'Connor e Mayber, 2000).

A obliteração vascular geralmente ocorre vários meses após a execução da radiocirurgia. Há período latente, com duração de aproximadamente dois a seis meses, para que as alterações nos vasos sanguíneos possam ser demonstradas histologicamente. O edema perivascular observado na fase inflamatória precoce é causado pela lesão actínica dos vasos de pequeno calibre; dele pode resultar aumento do material colóide intersticial na região afetada (Rubin *et al.*, 1968).

3.3 Embolização

Embolização curativa refere-se à obliteração anatômica completa da MAVE por via endovascular. Para que a embolização seja curativa uma substância não biodegradável deve ser injetada na MAVE para formar ou moldar sua angioarquitetura patológica (Debrun *et al.*, 1982). A cura proporcionada pelo método endovascular demonstrada na angiografia de controle realizada imediatamente após a embolização deve ser confirmada após acompanhamento de, no mínimo, seis meses e, preferencialmente, um a dois anos após o tratamento. A angiografia realizada após a embolização terapêutica não é suficiente para o diagnóstico de oclusão da MAVE, pois um pequeno nido ou fístula remanescente pode não estar aparente imediatamente e a mistura do material embólico pode recanalizar-se tardiamente resultando em falsa impressão de oclusão do nido. O potencial de recrutamento das artérias colaterais é importante, e provavelmente, decorre dos mecanismos de angiogênese quando a fístula mantém-se patente. Quando há trombose venosa resultante da redução da fístula não há mais recrutamento de vasos novos. Pode ocorrer trombose tardia quando o nido e a drenagem venosa ocluem-se (Berenstein e Lasjaunias, 1992).

Não ocorre hemorragia ou deterioração tardia das condições neurológicas quando a oclusão é completa com a embolização com acrílico (Berenstein e Lasjaunias, 1992). Estatisticamente, ocorre cura com a embolização só em número limitado de doentes. De modo geral, ocorre oclusão completa em cerca de 20% do total das MAVES tratadas com embolização (Berenstein e Lasjaunias, 1992). Entretanto, esta conclusão é

inapropriada porque a maioria dos doentes encaminhados para embolização apresentam MAVEs grandes ou localizadas em regiões difíceis de serem manipuladas com este método. Entretanto, muitos doentes com MAVEs extensas mantêm-se tratados com embolizações repetidamente, de modo que, muitos anos podem ser necessários para a ocorrência da oclusão completa. Em casos de MAVEs irrigadas por um ou dois pedículos, a frequência de oclusão completa é maior, independentemente de sua localização. A oclusão é completa em mais de 95% das MAVEs nutridas apenas por um pedículo, incluindo-se as localizadas distalmente ou em áreas críticas, e próximas de zero em casos de lesões grandes irrigadas por numerosos pedículos. Quando a MAVe localiza-se na radiação óptica ou quando o tratamento cirúrgico apresenta grande probabilidade de causar lesão da radiação óptica, a embolização deve ser a primeira opção terapêutica. Quando a oclusão é incompleta, a radiocirurgia e ou a cirurgia devem ser consideradas (Berenstein e Lasjaunias, 1992).

Nos doentes com MAVEs localizadas em regiões em que o acesso cirúrgico é difícil ou em regiões inacessíveis cirurgicamente, a embolização pode ser indicada para transformar lesões grandes em lesões menores, a ponto de o tratamento com radiocirurgia ser possível, o que aumenta, deste modo, a possibilidade de oclusão (Steiner, 1988).

Em doentes com MAVEs providas de componente dural, o suprimento meníngeo também deve ser embolizado, pois este apresenta pouca sensibilidade à radiocirurgia devido à proximidade do suprimento vascular com os ossos e os demais tecidos que revestem o crânio e o encéfalo.

Nesta situação, a embolização deve ser realizada após a radiocirurgia para que ocorra oclusão completa (Berenstein e Lasjounais, 1992).

A combinação de embolização, radiocirurgia e neurocirurgia oferecem vantagens significativas que nenhuma técnica individualmente pode proporcionar (Berenstein e Lasjounais, 1992).

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Este trabalho foi fundamentado na observação retrospectiva de prontuários clínicos e arquivos de imagens de 90 doentes com o diagnóstico de MAVEs classificadas como graus 3A, 3B, 4 ou 5 submetidos a tratamento radiocirúrgico no Departamento de Radioterapia e Radioterapia Estereotáctica, Neuroradiologia Intervencionista e Neurocirurgia da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo durante o período compreendido de outubro de 1993 a outubro de 2008.

A pesquisa foi aprovada como Protocolo de Pesquisa nº 612/06 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, na sessão de 27.07.06 (Anexo A) e contemplou os princípios da Declaração de Helsinki (1986) e os termos da resolução 196 (10/10/1997) do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996).

Os prontuários em que os dados demográficos, clínicos, exames de imagem, tratamentos e seguimento dos doentes haviam sido anotados de modo padronizado foram sequencialmente revisados, sendo preservado o sigilo das fontes de informação.

Foram considerados os dados demográficos, os elementos dos exames neurológico e de imagem, a natureza e os resultados dos tratamentos a que os doentes foram submetidos.

Eram do sexo feminino 46 (51,1%) doentes. As idades variaram de sete a 60 anos (média = 30,6 anos; desvio-padrão = 11,59 anos; mediana = 28 anos).

Na Tabela 1 apresentam-se os achados significativos dos históricos clínicos e do exame neurológico imediatamente antes do início do tratamento.

Tabela 1 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com o histórico neurológico dos doentes (n = 90)

Histórico de anormalidades neurológicas	n	%
Déficit neurológico	41	45,6
Cefaléia súbita	35	38,9
Crise(s) convulsiva(s) generalizada(s)	14	15,6
Episódio(s) de déficit(s) da consciência	11	12,2
Crise(s) convulsiva(s) focal(is)	7	7,8
Casual(is)	7	7,8
Déficit da memória	3	3,3
Crise(s) convulsiva(s) parcial(is) complexa(s)	1	1,1

As MAVEs foram classificadas de acordo com o método proposto por Spetzler e Martin (1986), modificado por Oliveira e Raso (1998), como demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação das malformações arteriovenosas encefálicas (MAVEs) de acordo com Spetzler e Martin (1986)

Característica das MAVEs	Pontuação
Diâmetro do nido <ul style="list-style-type: none"> - Pequena (<3cm) - Média (3-6cm) - Grande (>6cm) 	1 ponto 2 pontos 3 pontos
Localização em área eloquente <ul style="list-style-type: none"> - Não eloquente - Eloquente 	0 ponto 1 ponto
Padrão da drenagem venosa <ul style="list-style-type: none"> - Apenas superficial - Profunda 	0 ponto 1 ponto

De acordo com Spetzler e Martin (1986), a soma dos pontos corresponde à graduação da MAVE em graus 1, 2, 3, 4 e 5 e determina a dificuldade para o tratamento cirúrgico da MAVE. Considerou-se como grau 1 quando a pontuação foi 1, grau 2 quando a pontuação foi 2, grau 3 quando a pontuação foi 3, grau 4 quando a pontuação foi 4 e grau 5 quando a pontuação foi 5.

Consideraram-se como regiões eloquentes, o córtex sensitivo-motor, o córtex relacionado à função da linguagem, o córtex visual, o tálamo, o hipotálamo, a cápsula interna, o tronco encefálico, o pedúnculo cerebelar e os núcleos da base.

Definiu-se como superficial quando toda a drenagem venosa ocorreu através do sistema cortical, e como profunda, quando a MAVE apresentou, pelo menos, uma veia de drenagem profunda, ou seja, drenagem através das veias cerebral interna, basal ou cerebelar pré-central. Na fossa posterior, apenas a veia hemisférica cerebelar foi considerada como a responsável pela drenagem venosa superficial.

Na classificação de Spetzler e Martin (1986) modificada por Oliveira e Raso (1998) as MAVEs grau 3 são subdivididas em subgrupos 3A (MAVE grau 3 com diâmetro superior a 3 cm) e 3B (MAVE grau 3 com diâmetro inferior 3 cm, mas localizada em área eloquente).

4.2 Métodos

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os doentes tratados com radiocirurgia:

- doentes com diagnóstico de MAVE classificada como 3A, 3B, 4 ou 5, de acordo com a classificação proposta por Spetzler e Martin (1986) modificada por Oliveira *et al.* (1998);
- doentes não submetidos previamente a tratamento específico para a MAVE;
- doentes avaliados sequencialmente ao longo do tempo com exames de ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC);
- doentes em que quando a RM revelou oclusão da MAVE e que posteriormente foram submetidos a exame de angiografia encefálica;
- doentes acompanhados durante período mínimo de três anos.

4.2.2 Embolização

As embolizações foram realizadas sob anestesia geral e sob controle rigoroso das funções vitais visando a garantir segurança e conforto. A região inguinal foi preparada com técnica de assepsia cirúrgica e coberta com campos cirúrgicos. A punção da artéria femoral foi realizada após anestesia local do tegumento com lidocaína a 2% sem vasoconstritor¹. Um introdutor 5 Fr ou 6 Fr foi então aplicado por punção na artéria femoral comum direita ou esquerda. Foram utilizados cateteres² 5 Fr ou 6 Fr navegados com fio guia hidrofílico 0,035 para realizar-se o cateterismo seletivo das artérias carótida interna ou vertebral. Foi então realizada a angiografia seletiva destas artérias nas incidências ântero-posterior e lateral. Baseando-se na melhor projeção angiográfica para tratar a MAVE, foram realizados cateterismos seletivos com microcateteres³ e microguias⁴ e angiografias seletivas dos pedículos a serem embolizados para determinar-se o posicionamento mais adequado dos microcateteres e os pedículos mais adequados para a embolização. Ulteriormente, os microcateteres foram perfundidos com soro glicosado a 5% e neles foi injetada lentamente, sob visão fluoroscópica, mistura de lipiodol com acrílico⁵. Cerca de 30% de cada MAVE foi embolizada por sessão; quando necessárias, embolizações complementares foram realizadas e espaçadas de 30 dias. A seguir, foi realizada angiografia encefálica que, por sua vez, foi comparada com a angiografia inicial, especialmente para avaliar-se a drenagem e a estase

¹ Astra Zeneca do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil.

² Cordis Corp, Miami Lakes, Flórida, EUA ou Boston Scientifics, Natick, EUA.

³ UltraFlow HPC™, Micro Therapeutics, Inc., Irvine, Califórnia, EUA.

⁴ Mirage 0,008 (MTI-EV3), Irvine, Califórnia, EUA

⁵ Histoacryl Braun Melsungen S. A. - São Gonçalo - RJ, Brasil.

venosa da MAVÉ, os nidos embolizados e os possíveis nidos residuais, a estase do contraste no nido e o restante da circulação encefálica com o objetivo de se verificar o resultado da obliteração da MAVÉ e a ocorrência ou não de modificações hemodinâmicas relacionadas ao procedimento.

Após o tratamento, os doentes foram extubados na sala de angiografia e, posteriormente, encaminhados para a unidade de terapia intensiva, onde foram mantidos durante, pelo menos, durante 24 horas, sob os cuidados gerais e controle rigoroso da pressão arterial e das funções vitais e neurológicas. Os doentes em que foi ocluída grande percentagem da MAVÉ em uma única sessão ou em que houve evidência angiográfica de risco de sangramento, oclusão ou suboclusão de veias de drenagem importantes ou estase do contraste no nido, foram mantidos na unidade de terapia intensiva sob entubação endotraqueal, ventilação espontânea ou assistida com respirador e sob hipotensão durante período de 24 a 48 horas com o objetivo de se evitar sangramento intracraniano. A seguir, os doentes foram transferidos para a enfermaria onde permaneceram durante dois a três dias. Portanto, o período de internação hospitalar durou, em média, três dias.

4.2.3 Radiocirurgia

O equipamento estereotáctico⁶ foi fixado ao segmento cefálico dos doentes para possibilitar a localização precisa dos alvos da radiocirurgia. Este procedimento, geralmente foi realizado sob anestesia local nos adultos e sob anestesia geral na população pediátrica (três doentes).

A seguir foram realizadas a RM⁷, com aquisição volumétrica em T1 com contraste, a TC do crânio⁸ sem e com contraste e a angiografia encefálica com subtração digital⁹. Com o uso do sistema computadorizado de planeamento¹⁰ foi realizada a fusão das imagens da RM e da TC. Este método convergiu a melhor sensibilidade anatômica da RM com a maior precisão espacial da TC e contribuem para o aprimoramento do cálculo da distribuição da radiação. A RM encefálica não foi realizada nos doentes com cliques ou implantes contendo materiais ferromagnéticos (três casos). As relações espaciais ofereceram substrato para o planeamento do procedimento; os dados das imagens do espaço virtual foram transformados nas do espaço real, de modo que, o tratamento do alvo foi realizado com a acurácia e precisão no isocentro do aparelho de radioterapia.

As imagens da angiografia encefálica foram “escaneadas” ou transferidas diretamente para o programa de computação gráfica⁹ e analisadas. A determinação do volume das MAVEs foi realizada por um neurorradiologista intervencionista, por um neurocirurgião e um radioterapeuta. As imagens foram, a seguir, transferidas para o sistema de planeamento computadorizado via

⁶ Brown Roberts Wells (BRW)[®].

⁷ 1.5 Tesla Exite-HD, General Eletric, New York, EUA.

⁸ Lightspeed, General Eletric, New York, EUA.

⁹ Philips Integris V-5000 biplano, Philips Medical System, Best, The Netherlands.

¹⁰ Brain Scan, Image Fusion 5.3.1. BrainLab, Munique, Alemanha.

cabo e reconstruídas em três dimensões, sendo identificados os alvos a serem tratados e as regiões potencialmente com importância funcional e que, portanto, deveriam ser protegidas contra os efeitos da radiação ionizante.

A dose de radiação dependeu, basicamente, da localização anatômica, do volume da MAVe e do gradiente da dose no volume-alvo. As MAVEs localizadas na proximidade das regiões onde o tecido nervoso apresentava menor tolerância à radiação, como, por exemplo, as vias ópticas e o tronco encefálico, em que a tolerabilidade varia de 8 e 12 Gy, respectivamente, receberam doses menores. Foi respeitado o risco de 1% e de 3% na escolha da dose administrada, de acordo com curva de risco publicada por Kjellberg *et al.* (1983) e Flickinger (1989), respectivamente. A dose mínima foi 1.200 cGy e a máxima, 2.500 cGy, geralmente na curva de isodose de 80%.

Ulteriormente, o doente foi transportado para a sala de radioterapia onde foi realizado o tratamento propriamente dito. O procedimento foi realizado com o uso do acelerador linear¹¹ e a programação da radiocirurgia com o sistema BrainScan 5.3.1¹⁰. Foram utilizados os colimadores com 1 a 3 cm de diâmetro. O número dos isocentros variou conforme as necessidades. A partir de maio de 1999, passou-se também a utilizar o sistema de colimador com lâminas móveis¹² associadamente ao sistema de planejamento da BrainLab 5.3.1¹⁰.

Imediatamente após a radiocirurgia, o equipamento estereotático foi removido. Não foi necessária a internação dos doentes, pois estes foram admitidos no período da manhã e a alta ocorreu ao final do dia.

¹¹ Varian de 6MV[®] - Varian, Inc., Palo Alto, Califórnia, EUA

¹² Micro-Multileaf. BrainLab, Munique, Alemanha.

4.2.4 Acompanhamento após a radiocirurgia

Foram realizadas avaliações neurológicas e de imagem de RM do encéfalo no terceiro, sexto e 12º meses durante o primeiro ano após tratamento e, posteriormente, a cada ano. O exame angiográfico encefálico foi indicado nos doentes em que houve suspeita de oclusão da MAVe no exame de RM ou de TC do encéfalo ou quando o seguimento durou, no mínimo, três anos, para verificar-se a ocorrência ou não da sua oclusão.

4.2.5 Coleta e armazenamento dos dados

Os dados demográficos e das histórias, dos exames clínicos e das imagens (TC, RM e angiografia por subtração digital do encéfalo) antes, durante e após as intervenções e os parâmetros da radiocirurgia foram revisados e armazenados em fichas individuais para cada doente. As imagens foram analisadas por um neurorradiologista, um neurocirurgião e um radioterapeuta.

Foram adquiridas, sequencialmente, três radiografias por segundo para revelar-se as fases arterial, parenquimatosa e venosa da circulação encefálica. Os fluxos das MAVes foram classificados, subjetivamente, como alto (A), médio (M) ou baixo (B), de acordo com a experiência do mesmo neurorradiologista; não se utilizou método matemático para calculá-lo. Considerando-se a velocidade de preenchimento das MAVes pelo agente de contraste e o seu deslocamento nas fases angiográficas, definiram-se as velocidades dos fluxos das MAVes como:

- Alto: artérias que irrigam a MAVE visualizadas juntamente com o nido, circulação colateral pelas artérias normais e veias nitidamente dilatadas. Concisamente, compartimentos arterial, nidal e venoso da MAVE visualizados concomitantemente;

- Médio: artérias que irrigam o cérebro normal opacificadas concomitantemente pelo mesmo tronco que irriga o nido da MAVE e sua drenagem opacificada posteriormente após a perfusão arterial;

- Baixo: artérias e veias não marcadamente dilatadas, nido perfundido progressivamente (o compartimento arterial contrasta-se primeiramente e, posteriormente, o nidal) e ocorrência de drenagem após o nido estar completamente cheio (Del Valle *et al.*, 2008).

Durante os primeiros anos (1993 a 1995), o volume das MAVEs foi realizado de modo aproximado, isto é, utilizando-se da fórmula para avaliar-se o volume de uma esfera: os raios (R) da lesão foram adquiridos a partir da mensuração dos maiores diâmetros ortogonais da MAVE nos planos X, Y e Z. Quando se passou a utilizar o colimador de micro-lâminas ou o Micro-Multileaf¹², o volume foi calculado automaticamente com o sistema computadorizado para o planejamento.

Foi definida como tendo ocorrido oclusão completa da MAVE quando o exame angiográfico não revelou vasos anormais e padrões de perfusão compatíveis com o nido ou fístula arteriovenosa, mas sim, desaparecimento do nido e normalização da drenagem venosa na região (Lindquist e Steiner, 1986; Steinberg *et al.*, 1990).

Em 32 (35,6%) dos 39 doentes em que não houve oclusão completa da MAVÉ após a primeira radiocirurgia (1ª Rc), foi indicado o segundo tratamento radiocirúrgico (2ª Rc). Esta obedeceu a mesma sistemática da 1ª Rc.

4.2.6 Análise Estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, a análise foi realizada com a observação dos valores mínimos e máximos e os cálculos da média, desvio-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se as frequências absolutas e relativas.

Para a comparação das médias de dois grupos foi utilizado o teste “t de Student”. Quando a suposição de normalidade foi rejeitada, foi utilizado o teste não-paramétrico de “Mann-Whitney”.

Foi utilizado o teste “t de Student pareado” (Rosner, 1986) para a comparação das médias no mesmo grupo.

Foi utilizado o teste “qui-quadrado” (Rosner, 1986) para testar-se a homogeneidade entre as proporções.

A correlação entre duas variáveis foi analisada com a avaliação do “coeficiente de correlação de Pearson” (Rosner, 1986).

Foi considerado o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

A MAVE localizou-se no lobo frontal em 18 (20%) doentes, no lobo parietal em 15 (16,7%), nos núcleos da base em 15 (16,7%) e no tálamo em 12 (13,3%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com a localização da MAVE (n = 90)

Localização da MAVE	n	%
Lobo frontal	18	20,0
Lobo parietal	15	16,7
Núcleos da base	15	16,7
Tálamo	12	13,3
Lobo temporal	7	7,8
Ventrículos encefálicos	7	7,8
Lobo occipital	6	6,7
Ínsula	5	5,6
Cerebelo	4	4,4
Corpo caloso	1	1,1
Total	90	100,0

Havia ocorrido hemorragia intracraniana inaugurando a apresentação clínica da MAVE em 41 (45,6%) doentes; em 39 (43,3%), havia evidências de hemorragia intraparenquimatosa (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência absoluta e relativa de ocorrência de hemorragia na apresentação clínica (n = 90)

Hemorragia	n	%
Ausente	49	54,4
HIP	21	23,3
HIP e HIV	15	16,7
HSA	2	2,2
HSA e HIP	2	2,2
HIP, HIV e HSA	1	1,1

HIP = hemorragia intraparenquimatosa

HIV = hemorragia intraventricular

HSA = hemorragia subaracnoidea

Observaram-se alterações na angioarquitetura da MAVe em 52 (57,8%) doentes (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às alterações de sua angioarquitetura (n=90)

Angioarquitetura	n	%
Aneurisma intranidal	16	17,8
Fístula arteriovenosa	15	16,7
Circulação colateral	11	12,2
Estenose venosa	10	11,1
Ectasia venosa	10	11,1
Aneurisma de hiperfluxo	9	10,0
Roubo de fluxo arterial	6	6,7
Aneurisma venoso	4	4,4
Hipertensão venosa	3	3,3
Micromalformação arteriovenosa	1	1,1
Trombose venosa	1	1,1

Houve percentagem maior de fístula arteriovenosa e roubo arterial nos doentes que apresentaram hemorragia (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às anormalidades da angioarquitetura da MAVe, de acordo com a ocorrência ou não de hemorragia e graus de significância (p)

Achados da angiografia encefálica	Hemorragia				p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Micromalformação arteriovenosa	0	0,0	1	2,4	0,456 ⁽¹⁾
Aneurisma venoso	2	4,1	2	4,9	1,000 ⁽¹⁾
Estenose venosa	9	18,4	1	2,4	0,019 ⁽¹⁾
Ectasia venosa	7	14,3	3	7,3	0,336 ⁽¹⁾
Aneurisma intranidal	7	14,3	9	22,0	0,343 ⁽²⁾
Fístula arteriovenosa	12	24,5	3	7,3	0,029 ⁽²⁾
Circulação colateral	8	16,3	3	7,3	0,194 ⁽²⁾
Aneurisma de hiperfluxo	6	12,2	3	7,3	0,502 ⁽¹⁾
Trombose venosa	0	0,0	1	2,4	0,456 ⁽¹⁾
Hipertensão venosa	3	6,1	0	0,0	0,248 ⁽¹⁾
Roubo arterial	6	12,2	0	0,0	0,030 ⁽¹⁾
Presença de alteração	32	65,3	20	48,8	0,114 ⁽²⁾

(1) nível descritivo de probabilidade do "teste exato de Fisher"

(2) nível descritivo de probabilidade do "teste qui-quadrado"

Houve maior frequência de MAVe localizada no tálamo e ventrículos encefálicos nos doentes que apresentaram hemorragia e de MAVe nos lobos parietal e occipital e corpo caloso nos que não a apresentaram ($p = 0,013$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) em relação ao número total de doentes e das localizações das MAVEs () quanto à localização da MAVE de acordo com a ocorrência de hemorragia e grau significância (p)**

Local	Hemorragia				p*
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Lobo frontal	12	24,5	6	14,6 (33,3**)	
Núcleos da base	8	16,3	7	17,1 (46,7**)	
Lobo parietal	12	24,5	3	7,3 (20,0**)	
Tálamo	3	6,1	9	22,0 (75,0**)	
Ventrículos encefálicos	0	0,0	7	17,1 (100,0**)	0,013
Lobo temporal	4	8,2	3	7,3 (42,9**)	
Lobo occipital	4	8,2	2	4,9 (33,3**)	
Ínsula	3	6,1	2	4,9 (40,0**)	
Cerebelo	2	4,1	2	4,9 (50,0**)	
Corpo caloso	1	2,0	0	0,0 (0,0**)	

(*) nível descritivo de probabilidade do “teste exato de Fisher”

(**) percentagem de ocorrência de hemorragia nos doentes com lesões em regiões similares

Ocorreu decréscimo do grau da MAVE entre o momento do diagnóstico (antes da embolização) e o momento que precedeu a 1ª Rc (após a embolização) em 25 (27,8%) do total de doentes (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao grau da MAVE quando do diagnóstico e no momento prévio à 1ª Rc (n = 90)

Grau da MAVE	Diagnóstico		Antes da 1ª Rc	
	n	%	n	%
2	0	0,0	15	16,7
3A	23	25,6	13	14,4
3B	31	34,4	36	40,0
4	32	35,6	25	27,8
5	4	4,4	1	1,1
Total	90	100,0	90	100,0

Ocorreu oclusão completa da MAVE após a 1ª Rc em 51 (56,7%) doentes. Após a 1ª Rc ocorreram complicações clínicas em 21 (23,3%) doentes e evidenciaram-se novas anormalidades no exame de RM do encéfalo em 36 (40,0%), ou seja, hipersinal em T2 em 30 (33,3%) e radionecrose em seis (6,7%). O período de tempo decorrido até a instalação das alterações nos exames de imagem nos 36 doentes que as apresentaram após a 1ª Rc variou de quatro a 55 meses (média = 15,29 meses; dp = 11,71 meses; mediana = 11,50 meses) (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) em percentagens (%) quanto à natureza de novas anormalidades no exame de RM após a 1ª Rc e média, desvio padrão (dp), mediana e valores mínimo e máximo do período de tempo após a 1ª Rc transcorrido até sua evidenciação

Anormalidades no exame de RM	n	%	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Hipersinal em T2	30	33,3	13,63	10,44	10,50	4	47
Radionecrose	6	6,7	22,33	17,21	20,00	6	55

Os locais onde mais se localizaram as anormalidades nos exames de RM foram os lobos frontal e parietal, respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com a ocorrência ou não de hipersinal em T2 ou radionecrose no exame de RM em relação à localização da MAVE após a 1ª Rc

Localização da MAV	Anormalidade nos exames de RM					
	Hipersinal em T2		Radionecrose		Sem alteração	
	n	%	n	%	n	%
Lobo frontal	9	30,0	1	16,7	8	14,8
Núcleos da base	5	16,7	0	0,0	10	18,5
Lobo parietal	5	16,7	2	33,3	8	14,8
Tálamo	1	3,3	1	16,7	10	18,5
Lobo temporal	3	10,0	0	0,0	4	7,4
Ventrículos encefálicos	3	10,0	1	16,7	3	5,6
Lobo occipital	1	3,3	0	0,0	5	9,3
Ínsula	2	6,7	0	0,0	3	5,6
Cerebelo	0	0,0	1	16,7	3	5,6
Corpo caloso	1	3,3	0	0,0	0	0,0

Ocorreu oclusão da MAVÉ em 12 (37,5%) dos 32 (35,6%) doentes submetidos à 2ª Rc. Ocorreram complicações clínicas em cinco (15,6%) destes doentes e anormalidades no exame de RM do encéfalo em oito (25,0%), ou seja, hipersinal em T2 em três (9,4%) e radionecrose em cinco (15,6%).

O período transcorrido até a identificação das alterações nos exames de RM do encéfalo observadas em oito doentes que haviam sido tratados com a 2ª Rc variou de 10 a 24 meses (média = 12,88 meses; dp = 4,64 meses; mediana = 12 meses) (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) de acordo com a natureza e média, desvio-padrão (dp), mediana, valores mínimo e máximo do período tempo (em meses) transcorrido até a ocorrência de hipersinal em T2 ou radionecrose após a 2ª Rc

Alteração	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Hipersinal em T2	3	10,00	0,00	10,00	10,00	10,00
Radionecrose	5	14,60	5,27	12,00	12,00	24,00

5.1 Avaliação do resultado da embolização

Foi realizada embolização em 59 (65,5%) dos 90 doentes. Ocorreu decréscimo do fluxo da MAVE após a embolização em 36 (61,0%) doentes (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao grau do fluxo sanguíneo da MAVE antes e após a embolização (n = 59)

Grau	Grau do fluxo da MAVE			
	Antes da embolização		Após a embolização	
	n	%	n	%
Alto	19	32,2	5	8,5
Médio	4	6,8	21	35,6
Baixo	36	61,0	33	55,9
Total	59	100,0	59	100,0

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto às idades dos doentes tratados ou não com embolização ($p = 0,123$). O diâmetro e volume inicial da MAVE foram maiores nos doentes submetidos à embolização que os não embolizados, diferenças estas, estatisticamente significativa ($p = 0,001$ e $0,013$, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao diâmetro das MAVES antes da 1ª Rc entre os doentes embolizados ou não ($p = 0,605$).

A dose da radiação prescrita na 1ª Rc foi menor nos doentes embolizados, diferença esta estatisticamente significativa ($p = 0,029$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) de acordo com os valores da média, desvio-padrão (dp), mediana e valores mínimo e máximo das idades e diâmetros das MAVEs quando do diagnóstico e após a embolização, dos volumes das MAVEs antes da 1ª Rc nos doentes tratados ou não com embolização, doses de radiação prescritas na 1ª Rc e grau de significância (p)

Variável	Embolização	n	Média	dp	Mediana	Valores		p
						Mínimo	Máximo	
Idade	Não	31	28,03	10,09	26,00	14,00	55,00	0,123 ⁽¹⁾
	Sim	59	32,00	12,16	28,00	7,00	60,00	
Diâmetro da MAVE no momento da primeira avaliação	Não	31	2,70	1,45	2,50	0,80	6,90	0,001 ⁽¹⁾
	Sim	59	3,76	1,38	3,60	0,60	9,00	
Diâmetro da MAVE após a embolização	Não	31	2,70	1,45	2,50	0,80	6,90	0,605 ⁽¹⁾
	Sim	59	2,86	1,31	2,80	0,40	9,00	
Volume da MAVE antes da 1ª Rc	Não	31	8,17	8,66	5,61	0,33	33,60	0,013 ⁽²⁾
	Sim	59	13,36	10,63	11,88	0,38	52,54	
Dose de radiação prescrita na 1ª Rc	Não	31	1726,00	314,87	1800,00	1300,00	2500,00	0,029 ⁽¹⁾
	Sim	59	1686,00	266,56	1600,00	1200,00	2500,00	

(1) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(2) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas quanto às complicações clínicas, alterações nos exames de RM do encéfalo, ocorrência de oclusão da MAVe ou necessidade da 2ª Rc nos doentes tratados ou não com embolização (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às complicações clínicas, alterações no exame de RM, ocorrência de oclusão da MAVe ou necessidade da 2ª Rc nos doentes embolizados ou não e grau de significância (p)

Variável	Embolização				p*
	Não (n=31)		Sim (n=59)		
	n	%	n	%	
Complicações clínicas	9	29,0	12	20,3	0,354
Alterações no exame de RM					
Hipersinal T2	8	25,8	22	37,3	0,423
Radionecrose	3	9,7	3	5,1	
Oclusão da MAVe após a 1ª Rc	21	67,7	30	50,9	0,124
Necessidade da 2ª Rc	7	22,6	25	42,4	0,062

(*) nível descritivo de probabilidade do “teste qui-quadrado”

Ocorreu decréscimo estatisticamente significativo do diâmetro das MAVes após a embolização ($p < 0,001$) (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição dos doentes de acordo com a média, desvio-padrão (dp), mediana, valores mínimo e máximo dos diâmetros das MAVes antes e após sua embolização (n = 59) e grau de significância (p)

Momento	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Pré-embolização	3,76	1,38	3,60	0,60	9,00	< 0,001
Pós-embolização	2,86	1,31	2,80	0,40	9,00	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste “t de Student pareado”

Ocorreu redução do fluxo sanguíneo em apenas 28,6% dos doentes com MAVEs grau 3B dos 59 submetidos à embolização e redução da graduação em apenas 14,3% dos doentes. Estas percentagens foram menores que as observadas nos doentes com MAVEs graus 3A, 4 ou 5 (Tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição dos doentes com MAVEs em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto à redução do grau e do fluxo sanguíneo das MAVEs antes e após a embolização (n = 59)

Grau da MAVE antes da embolização	Redução do grau da MAVE após a embolização		Redução do fluxo sanguíneo da MAVE após a embolização	
	n	%	n	%
3A (n = 16)	11	68,8	15	93,8
3B (n = 14)	2	14,3	4	28,6
4 (n = 25)	9	36,0	14	56,0
5 (n = 4)	3	75,0	3	75,0

Ocorreu redução do fluxo sanguíneo após a embolização na maioria dos doentes (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição dos doentes com MAVE graus 3A, 3B, 4 ou 5 em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao fluxo sanguíneo após a embolização (n = 59)

Grau das MAVEs antes da embolização	Fluxo sanguíneo após a embolização					
	Alto		Médio		Baixo	
	n	%	n	%	n	%
3A	0	0,0	5	31,3	11	68,7
3B	2	14,3	5	35,7	7	50,0
4	3	12,0	9	36,0	13	52,0
5	0	0,0	2	50,0	2	50,0

5.2 Efetividade e Eficácia da Embolização

Foi considerada como eficácia a melhora do grau ou fluxo sanguíneo da MAVe. A eficácia da embolização foi de 69,5%; apenas em 18 (30,5%) doentes não ocorreu alteração de nenhum parâmetro (grau ou fluxo sanguíneo).

Foi definida como efetividade a melhora de algum parâmetro sem a ocorrência de complicações. A efetividade da embolização foi de 50,8%, pois em 30 doentes ocorreu alteração de algum parâmetro sem ocorrência de complicações.

Ocorreu redução do grau e do fluxo sanguíneo em 62,5% e 75% dos doentes com MAVEs graus 3A e 5 respectivamente. Não ocorreu melhora em nenhum dos dois parâmetros (redução do grau ou redução do fluxo das MAVEs) em nove (64,3%) doentes com grau 3B. Ocorreu melhora de um parâmetro em quatro (28,6%) e melhora de dois (7,1%) em um (Tabela 17).

Tabela 17 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao número de parâmetros (grau ou fluxo sanguíneo) que melhoraram com a embolização de acordo com o grau original das MAVEs (n = 59)

Grau antes do tratamento	Número de parâmetros que melhoraram					
	0		1		2	
	n	%	n	%	n	%
3A	0	0,0	6	37,5	10	62,5
3B	9	64,3	4	28,6	1	7,1
4	8	32,0	11	44,0	6	24,0
5	1	25,0	0	0,0	3	75,0

Ocorreram complicações após a embolização em 17 (28,9%) doentes, sendo temporárias em oito (13,6%) e, permanentes em nove (15,4%). Nas Tabelas 18 e 19 são apresentadas as complicações temporárias e permanentes observadas após a embolização (Tabelas 18 e 19).

Tabela 18 - Complicações neurológicas temporárias em números absolutos (n) e em percentagens (%) decorrentes da embolização das MAVs (n = 8)

Natureza das complicações	n	%
Hemiparesia direita	2	25,0
Paresia do membro superior direito	2	25,0
Edema ao redor da MAVE	1	12,5
Hemiplegia esquerda	1	12,5
Ataques isquêmicos transitórios + convulsão	1	12,5
Síndrome de Wallenberg	1	12,5

Tabela 19 - Natureza das complicações permanentes em números absolutos (n) e percentagens (%) decorrentes da embolização da MAVE (n = 9)

Natureza das complicações	n	%
Hemiparesia direita	2	22,2
Díspnia + hemiparesia direita	1	11,1
Anestesia da hemiface esquerda + diplopia + vertigem	1	11,1
Hemiparesia direita + disartria + incoordenação motora direita	1	11,1
Hemiparesia esquerda + hemorragia intraparenquimatosa	1	11,1
Hemiplegia esquerda	1	11,1
Hemorragia subaracnoídea	1	11,1
Surdez à direita	1	11,1

5.3 Oclusão da MAVE após a 1ª Rc

Ocorreu oclusão da MAVE em 51 doentes (56,7%) após a 1ª Rc. Não houve diferença quanto a idade ($p = 0,981$) entre os grupos em que ocorreu ou não oclusão da MAVE.

O diâmetro médio da MAVE foi menor nos doentes em que ocorreu oclusão da MAVE do que naqueles em que esta não ocorreu, diferença esta estatisticamente significativa ($p = 0,033$).

O volume médio das lesões foi inferior nos doentes em que ocorreu oclusão da MAVE em relação aos em que esta não ocorreu, diferença esta estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

A média das doses de radiação prescritas foi significativamente maior quando ocorreu oclusão da MAVE do que quando esta não ocorreu ($p < 0,001$) (Tabela 20).

Tabela 20 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) quanto à média, desvio-padrão (dp), mediana, valores mínimo e máximo das idades, diâmetros da MAVE antes e após a embolização, volumes (em cm³) das MAVES antes da 1ª Rc, dose de radiação prescrita na 1ª Rc (em cGy) de acordo com a ocorrência ou não de oclusão e significância (p)

Variável	Oclusão	n	Média	dp	Mediana	Valores		p
						Mínimo	Máximo	
Idade	Não	39	30,67	11,22	27,00	14,00	60,00	0,981
	Sim	51	30,61	11,98	30,00	7,00	57,00	
Diâmetro antes da embolização	Não	39	3,77	1,48	3,50	0,60	9,00	0,033
	Sim	51	3,10	1,44	3,25	0,80	6,50	
Diâmetro após a embolização	Não	39	3,31	1,42	3,20	0,60	9,00	0,001⁽¹⁾
	Sim	51	2,41	1,17	2,10	0,40	6,00	
Volume antes da 1ª Rc	Não	39	15,11	10,74	13,43	0,45	52,54	0,001⁽²⁾
	Sim	51	8,85	9,05	5,77	0,33	37,30	
Dose prescrita na 1ª Rc (cGy)	Não	39	1609,00	251,96	1600,00	1200,00	2500,00	< 0,001⁽¹⁾
	Sim	51	1830,00	282,64	1800,00	1300,00	2500,00	

(1) nível descritivo de probabilidade do "teste t de Student"

(2) nível descritivo de probabilidade do "teste não-paramétrico de Mann-Whitney"

Não houve relação entre as complicações clínicas e as alterações no exame de RM do encéfalo nos doentes embolizados ou não. Também não houve diferença naqueles em que ocorreu ou não oclusão da MAVe (Tabela 21).

Tabela 21- Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%), quanto às complicações clínicas e anormalidades nos exames de RM dos doentes embolizados ou não em que ocorreu ou não oclusão da MAVe

Variável	Oclusão				p*
	Não (n=39)		Sim (n=51)		
	n	%	n	%	
Complicações clínicas	6	15,4	15	29,4	0,119
Alterações no exame de RM					
Hipersinal T2	8	20,5	22	43,1	0,050
Radionecrose	2	5,1	4	7,8	
Embolização	29	74,4	30	58,8	0,124

(*) nível descritivo de probabilidade do “teste qui-quadrado”

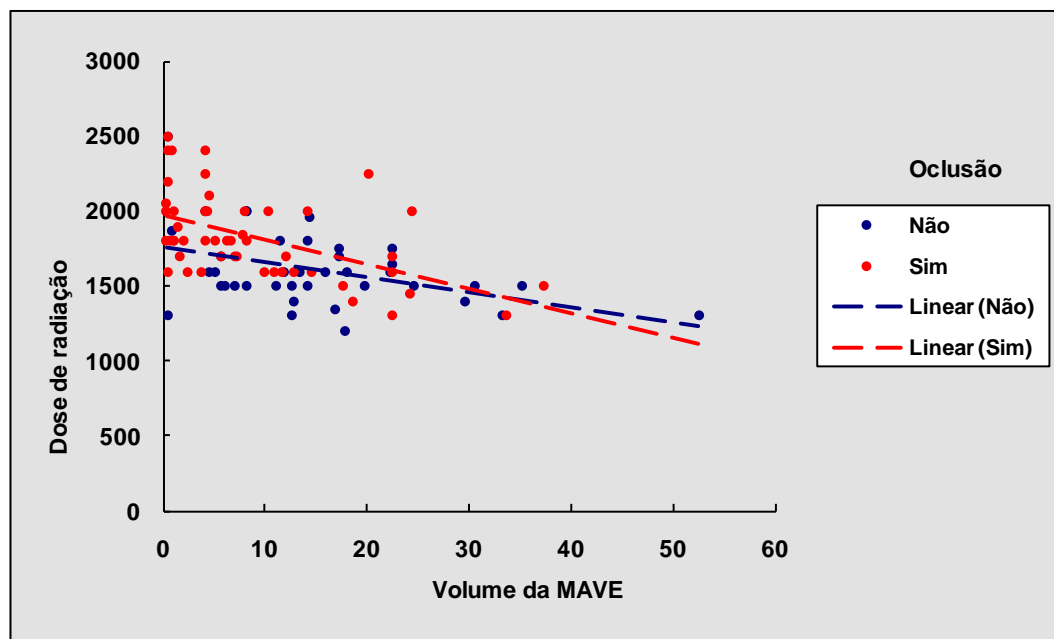
Ocorreu correlação negativa e estatisticamente significativa entre o volume e a dose de radiação nos doentes em que ocorreu oclusão, ou seja, quanto maior o volume da MAVe, menor a foi a dose da Rc e vice-versa nos doentes embolizados ou não (Tabela 22).

Tabela 22 - Coeficiente de correlação de Pearson entre o volume e a dose de radiação, de acordo com a ocorrência ou não de oclusão da MAVe

	Sem oclusão	Com oclusão
r	-0,422	-0,520
p	0,008	< 0,001

No Gráfico 1 está representado o diagrama de dispersão do volume x doses de radiação nos doentes que apresentaram ou não oclusão da MAVe após a 1ª Rc.

Gráfico 1 - Correlação entre as doses de radiação (em cGy) e os volumes das MAVEs (em cm³), de acordo com a ocorrência ou não da sua oclusão após a 1ª Rc



Não houve correlação estatisticamente significativa entre o volume da MAVe e a idade dos doentes ou a dose de radiação e a idade dos doentes em que ocorreu ou não oclusão (Tabela 23).

Tabela 23 - Coeficiente de correlação de Pearson entre os volumes (em cm³) das MAVEs e as idades dos doentes ou doses de radiação (em cGy) e idades dos doentes de acordo com a ocorrência ou não de oclusão da MAVE

Grupo		Idade x dose	Idade x volume
Sem oclusão	r	-0,102	0,034
	p	0,537	0,839
Com oclusão	r	0,121	0,061
	p	0,397	0,669

5.4 Hemorragia após o tratamento da MAVE

Ocorreu hemorragia em dois (4,9%) doentes após a 1^a Rc e em nenhum após a 2^a Rc. Nos doentes com MAVE grau 3B, a percentagem de hemorragia foi maior que nos doentes com MAVE graus 3A, 4 ou 5, valor este estatisticamente significativo ($p = 0,001$) (Tabela 24).

Tabela 24 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com a ocorrência ou não de hemorragia após a 1ª Rc ou a 2ª Rc, grau e fluxo das MAVEs antes da 1ª Rc e grau de significância (p)

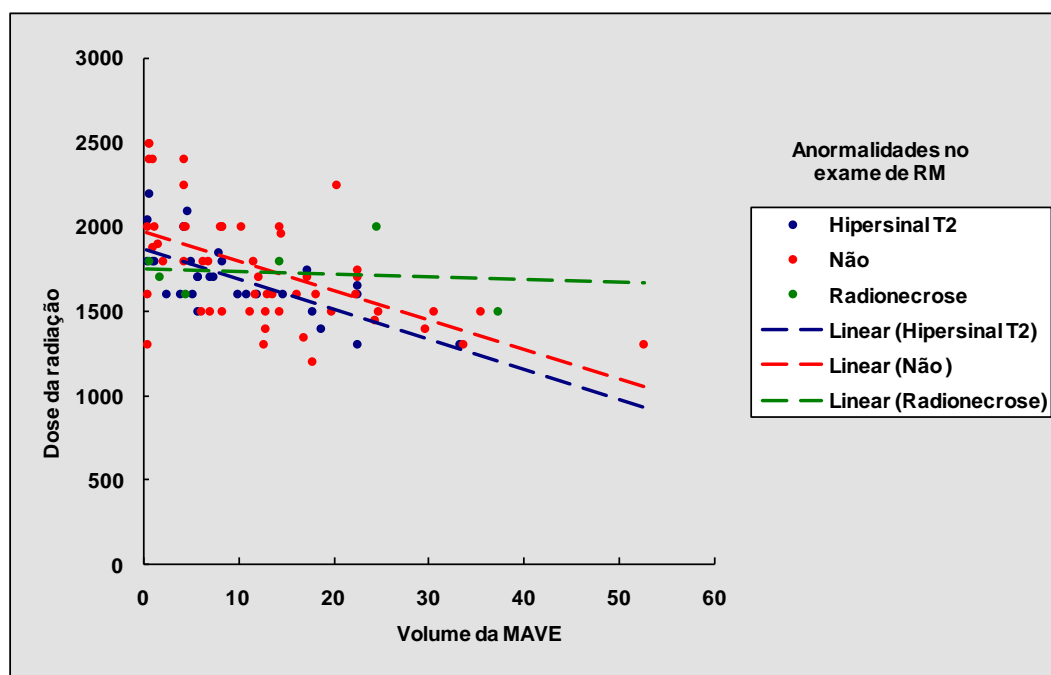
Variável	Hemorragia				p*	
	Não		Sim			
	n	%	n	%		
Hemorragia após 1ª Rc	4	8,2	2	4,9	0,685	
Hemorragia após 2ª Rc	1	4,6	0	0,0	1,000	
	2	12	24,5	3	7,3	
	3A	10	20,4	3	7,3	
Graus da MAVE antes da 1ª Rc	3B	9	18,4	27	65,9	0,001
	4	17	34,7	8	19,5	
	5	1	2,0	0	0,0	
	Alto	8	16,3	1	2,4	
Fluxos da MAVE antes da 1ª Rc	Médio	19	38,8	18	43,9	0,102
	Baixo	22	44,9	2	4,9	

* nível descritivo de probabilidade do “teste exato de Fisher”

5.5 Avaliação Multifatorial

No Gráfico 2 está representado o diagrama de dispersão dos volumes das MAVEs x doses de radiação nos doentes que apresentaram ou não anormalidades adicionais no exame de RM.

Gráfico 2 - Volumes das MAVEs (em cm³) x Dose de radiação (em cGy) na 1ª Rc x anormalidades adicionais no exame de RM



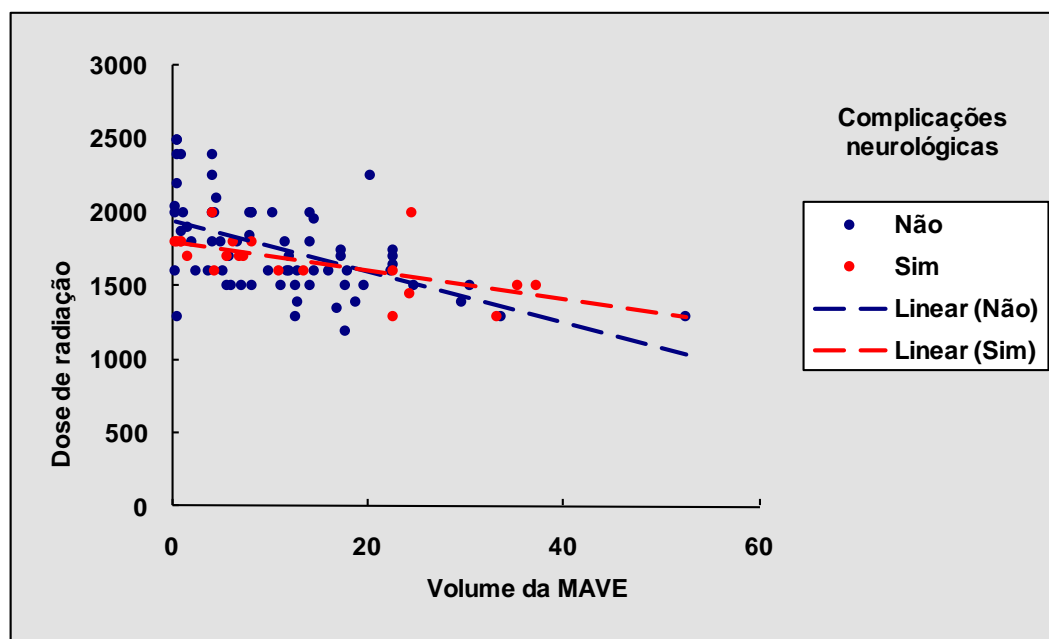
Ocorreu correlação negativa e estatisticamente significativa entre as doses de radiação e os volumes das MAVEs nos doentes com hipersinal em T2; quanto maior a dose de radiação aplicada menor o volume da MAVe, mais frequente foi a ocorrência de hipersinal em T2 na imagem de RM e vice-versa. Entretanto, não foi observada correlação estatisticamente significativa entre dose de radiação e o volume da MAVe nos doentes em que ocorreu radionecrose (Tabela 25).

Tabela 25 - Coeficiente de correlação de Pearson entre os volumes das MAVEs (em cm³) e as doses de radiação (em cGy), de acordo com o tipo de anormalidade adicional observada na RM

	Hipersinal em T2	Sem anormalidade	Radionecrose
r	-0,683	-0,558	-0,142
p	< 0,001	< 0,001	0,788

No Gráfico 3 está representado o diagrama de dispersão dos volumes das MAVEs x doses de radiação nos doentes que apresentaram ou não complicações neurológicas após a 1ª Rc.

Gráfico 3 - Volumes das MAVEs (em cm³) x Doses de radiação (em cGy) na 1ª Rc x ocorrência de complicações neurológicas após a 1ª Rc



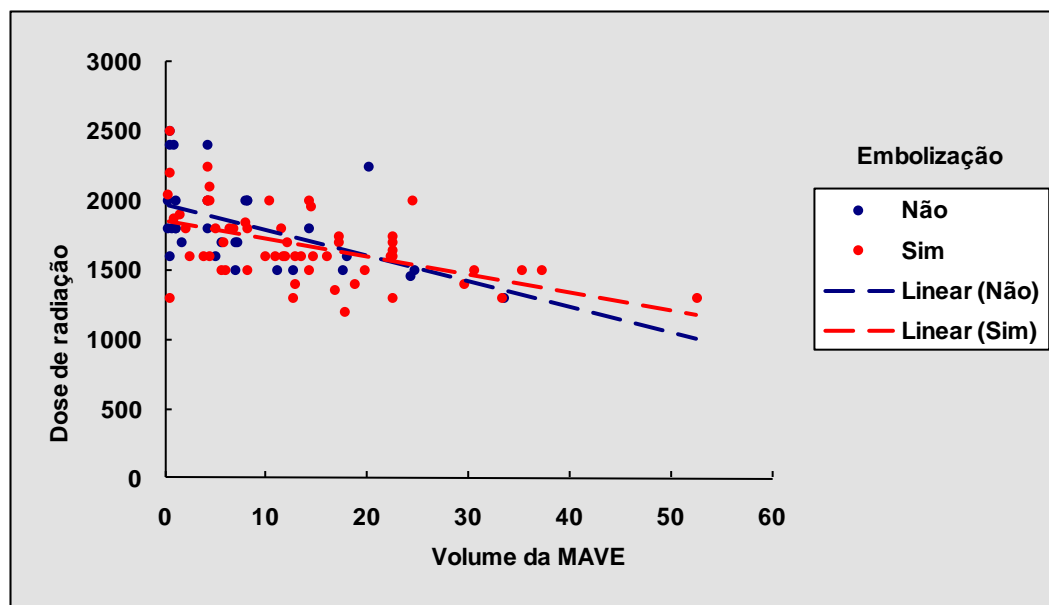
Ocorreu correlação negativa e estatisticamente significativa entre as doses de radiação e os volumes das MAVEs nos doentes com e sem complicações neurológicas; quanto maior a dose de radiação menor o volume da MAVE ou vice-versa (Tabela 26).

Tabela 26 - Coeficiente de correlação de Pearson entre os volumes das MAVEs (em cm³) e as doses de radiação (em cGy), de acordo com ocorrência ou não de complicações neurológicas

	Sem complicação	Com complicação
r	-0,533	-0,627
p	< 0,001	0,002

No Gráfico 4 está representado o diagrama de dispersão dos volumes das MAVEs x doses de radiação nos doentes que foram submetidos ou não à embolização e que apresentaram ou não oclusão das MAVEs.

Gráfico 4 - Volumes das MAVEs (em cm³) x Doses de radiação (em cGy) administradas na 1ª Rc x Embolização



Ocorreu correlação negativa e estatisticamente significativa entre as doses de radiação e os volumes das MAVEs nos doentes com e sem embolização; quanto maior a dose de radiação menor o volume da MAVE ou vice-versa (Tabela 27).

Tabela 27 - Coeficiente de correlação de Pearson entre os volumes das MAVEs (em cm³) e as doses de radiação (em cGy), de acordo com a execução ou não da embolização

	Sem oclusão	Com oclusão
r	-0,512	-0,512
p	0,003	< 0,001

6 DISCUSSÃO

A MAVÉ geralmente são diagnosticadas até a quarta década de vida (Ogilvy *et al.*, 2001; Michelsen, 1979). Manifestam-se clinicamente em doentes com idades variando de 20 a 40 anos (McCormick *et al.*, 1968; Troupp *et al.*, 1970; Morello e Borghi, 1973; Houser *et al.*, 1973; Trumpy e Eldevik, 1977; Parkinson e Bachers, 1980; Guidetti e Delitala, 1980; Albert, 1982; Graf *et al.*, 1983; Fults e Kelly Jr., 1984, Crawford *et al.*, 1986; Reddy *et al.*, 1987; Brown Jr. *et al.*, 1988; Ondra *et al.*, 1990; Willinsky *et al.*, 1990; Yamashita *et al.*, 1993; Kader *et al.*, 1994; Putman *et al.*, 1996). Os doentes incluídos na presente casuística apresentavam sete a 60 anos de idade (média de 30,6 anos) quando da manifestação clínica ou diagnóstico da MAVÉ. Este valor é similar à média das idades que foi de 33,7 anos na casuística de Ondra *et al.* (1990).

Não existe diferença quanto à ocorrência da MAVÉ entre os sexos (Michelsen, 1979); 46 (51,1%) doentes incluídos na presente casuística eram do sexo feminino e 44 (48,9%) do masculino. Houve também distribuição similar dos doentes tratados ou não com embolização em relação ao sexo. Entretanto, na casuística de Ondra *et al.* (1990), houve predomínio dos doentes do sexo masculino (3:2).

Estudos epidemiológicos facilitaram o estabelecimento do diagnóstico, a identificação das apresentações clínicas, os riscos de hemorragia e o

prognóstico das MAVEs (Berenstein e Lasjaunias, 1992). De acordo com pesquisas baseadas em necrópsias, somente 12% das MAVEs torna-se sintomática durante a vida (McCormick, 1978). Há estudos que sugerem que as MAVEs encefálicas são relativamente benignas e causam baixa morbidade e mortalidade (Parkinson e Bachers, 1980; Pollock *et al.*, 1996). Sem tratamento, a taxa de mortalidade varia de 17% a 19% e ocorrem déficits neurológicos graves em 20% a 29% dos doentes durante períodos de seguimento que variam de 15 a 20 anos, respectivamente (Drake, 1979). A apresentação clínica das MAVEs é variada. Frequentemente causam anormalidades neurológicas (Furlan *et al.*, 1979) devido ao seu efeito de volume, rotura ou transtornos circulatórios delas resultantes (Berenstein e Lasjaunias, 1992). Acredita-se que não existe roubo de fluxo, propriamente dito, mas sim congestão vascular retrógrada à região da MAVe resultando em sofrimento do encéfalo a ela relacionado (Rosenkranz *et al.*, 2008).

A apresentação clínica e as implicações neurológicas dependem do tipo, dimensão, localização e características angioarquiteturais da MAVe (Berenstein e Lasjaunias, 1992). Os sintomas mais frequentes relacionados à sua ocorrência são cefaléia, epilepsia e ou déficit neurológico progressivo (Lasjaunias *et al.*, 1986). As MAVEs são uma das causas principais das anormalidades neurológicas ou de morte não-traumática em doentes com idade inferior a 20 anos (Ruíz-Sandoval *et al.*, 1999). Os doentes da presente casuística apresentaram inicialmente e mais frequentemente, déficits neurológicos (45,6%), seguindo-se a cefaléia súbita (38,9%).

As MAVEs são a causa principal de hemorragia intracerebral não-traumática na população com menos de 35 anos de idade (Ruíz-Sandoval *et al.*, 1999). A hemorragia intraparenquimatosa associadamente ou não à hemorragia intraventricular foram as apresentações mais comuns nos 51 doentes que apresentaram sangramento intracraniano como manifestação inicial da MAVE na presente casuística. A maioria das MAVEs é diagnosticada em doentes na quarta década de vida; 75% das hemorragias delas decorrentes manifestam-se antes dos 50 anos de idade (Brown Jr *et al.*, 1988). Calcula-se que mais de 50% dos doentes com MAVE apresentem hemorragia em algum momento da vida (Brown Jr *et al.*, 2005). O risco de sangramento é de 2 a 4% ao ano (Brown Jr *et al.*, 1988 e 1990). Ocorre ressangramento em 6% dos doentes durante o primeiro ano após o primeiro sangramento e em 2% dos doentes durante os anos subsequentes (Graf *et al.*, 1983). Na casuística de Mast *et al.* (1997), o risco anual foi de 17,8% de nova hemorragia no primeiro ano em casos em que as MAVEs havia causado sangramento hemorragia, enquanto que nos doentes sem história de hemorragia, o risco anual foi de somente 2,2%.

As MAVEs ocorrem no compartimento supratentorial em 70% a 93% dos casos (Michelsen, 1979, Perret, 1966). Na presente casuística 40 (44,4%) doentes apresentavam MAVEs profundas; as MAVEs localizaram-se no lobo frontal em 18 (20,0%) doentes, no lobo parietal em 15 (16,7%), nos núcleos da base em 15 (16,7%), no tálamo em 12 (13,3%) e no lobo temporal em 7 (7,8%). Esta distribuição diferiu da observada em estudos baseados em necrópsia (Jellinger, 1986) ou em doentes sem tratamento (Ondra *et al.*, 1990).

Em 52 (57,8%) dos doentes da presente casuística constatou-se e alteração da angioarquitetura da MVE. Observou-se aneurisma intranidal em 16 (17,8%) doentes, fístula arteriovenosa em 15 (16,7%), circulação colateral em 11 (12,2%), estenose venosa em dez (11,1%), ectasia venosa em dez (11,1%), aneurisma de hiperfluxo em nove (9,9%), roubo arterial em seis (6,7%) e outras anormalidades em nove (9,9%). Em 10% a 12% dos doentes com MAVÉ identificaram-se aneurismas geralmente situados nas artérias nutrientes. Estes são geralmente dependentes do fluxo e regridem após a oclusão do nido da MAVÉ (Marks *et al.*, 1992). A razão da associação de MAVÉ com aneurismas intracranianos não foi estabelecida. Admite-se que os aneurismas devem-se à vasculopatia de alto fluxo (Kondziolka *et al.*, 1995; Gao *et al.*, 1997).

Em 63,3% dos doentes da presente casuística em que se constatarem anormalidades de angioarquitetura ocorreu hemorragia intracraniana; a diferença quanto a maior ocorrência de hemorragia nos doentes estas anormalidades não foi estatisticamente significativa em relação àqueles sem estas anormalidades ($p = 0,119$). Em muitos casos, a hemorragia encefálica decorre da rotura dos aneurismas dependentes do fluxo e não da MAVÉ propriamente dita (Drake, 1979). Indivíduos do sexo masculino com 40 a 50 anos de idade ou mais jovens do sexo feminino e ou com estenose venosa, também apresentam risco maior de sangramento (Willinsky *et al.*, 1988). Nos doentes da presente casuística em que havia estenose e ou fístula arteriovenosa ocorrem mais frequentemente hemorragia em relação àqueles sem estas anormalidades, diferença esta

estatisticamente significativa ($p = 0,019$; $p = 0,028$), achado coincidente com o observado por Berenstein e Lasjonias (1992).

As MAVEs volumosas ou localizadas profundamente na fossa posterior, lobo temporal, região insular ou corpo caloso apresentam risco maior de sangramento (Willinsky *et al.*, 1988; Stefani *et al.*, 2002). Na presente casuística, ocorreu hemorragia mais frequentemente quando a MAVe localizou-se nos ventrículos encefálicos, no tálamo e no cerebelo.

As modalidades de tratamento das MAVEs apresentam riscos que devem ser considerados cuidadosamente em relação à história natural da doença durante o processo de tomada de decisão de como tratá-las. Hartmann *et al.* (1998) observaram que a morbidade inicial associada à hemorragia é menor do que a imaginada e que as indicações dos tratamentos invasivos nos doentes com MAVEs devem ser reavaliadas. O tratamento parcial das MAVEs não reduz o risco de sangramento (Han *et al.*, 2003).

A remoção microcirúrgica das MAVEs é indicada quando o risco cirúrgico é inferior ao da história natural da doença (Spetzler e Martin, 1986). Spetzler e Martin (1986) classificaram as MAVEs em cinco grupos, conforme sua dimensão (volume), localização (região de eloquência) e drenagem venosa (superficial ou profunda). Estas três variáveis são úteis para determinar-se a gravidade das MAVEs e possibilitam a análise dos dados para prever-se a evolução dos doentes (Spetzler e Hamilton, 1994). Tradicionalmente, as MAVEs graduadas como 1 e 2 devem ser tratadas cirurgicamente porque a cirurgia oferece cura imediata e elimina o risco de hemorragia. Poucos neurocirurgiões recomendam cirurgia para tratar

doentes com MAVEs profundas (Spetzler e Martin, 1986; Brown *et al.*, 1996). Entretanto, não há consenso sobre o melhor método de tratamento das MAVEs graduadas como 3A, 3B, 4 ou 5. Estas devem ser avaliadas por equipe multiprofissional, pois a exérese microcirúrgica, a embolização e a radiocirurgia ou a simples observação sem tratamento são as possibilidades terapêuticas disponíveis.

A presença de aneurisma nos segmentos vasculares proximais e ou intranidais, pseudoaneurismas, aneurismas venosos, fístulas arteriovenosas, estenoses, ectasias, hipertensão e ou trombozes venosas deve ser considerada quando se indica embolização previamente à radiocirurgia (Berenstein e Lasjaunias, 1992) ou à microcirurgia (Ogilvy *et al.*, 2001). A embolização visa a melhorar as condições clínicas dos doentes, eliminar os fatores de risco de sangramento determinados pela angioarquitetura e diminuir o volume da MAVE, o que, teoricamente, poderia aumentar a frequência de cura com radiocirurgia. A embolização pode reduzir o estresse hemodinâmico e, conseqüentemente, o risco de hemorragia quando a MAVE com elevado possibilidade de sangramento (Inoue e Ohye, 2002). Entretanto, tratamento apenas com embolização proporciona baixa frequência de oclusão completa das MAVEs. Na casuística de Gobin *et al.* (1996) ocorreu oclusão completa em apenas 10% das MAVEs assim tratadas. Estes autores também observaram que geralmente não houve oclusão completa apenas com a embolização quando mais do que três artérias nutriam a MAVE. Entretanto, este procedimento pode ser aplicado para reduzir a dimensão da MAVE antes do tratamento microcirúrgico ou

radiocirúrgico, ou seja, pode ser útil como adjuvante no período pré-operatório, ou antes da radiocirurgia (Pollock *et al.*, 2004; Ogilvy *et al.*, 2001). A radiocirurgia também é aplicada para tratar vasos nutrientes da MAVE que não podem ser tratados com a embolização, o que complementa, deste modo, o tratamento (Steiner, 1988). Na presente casuística, a embolização proporcionou redução número de doentes com graus mais avançados da MAVE entre o momento do diagnóstico e a 1ª Rc em 25 (42,4%) casos.

Como a embolização da MAVE raramente é curativa, em muitos doentes a radiocirurgia pode ser o método terapêutico mais adequado (Pollock *et al.*, 2004). Não se sabe quais os critérios para indicação de embolização previamente à radiocirurgia em doentes com MAVEs classificadas como graus 3A, 3B, 4 ou 5. Para os doentes da presente casuística classificados como graus 3A, 3B, 4 ou 5, não havia alternativa de tratamento, a não ser a radiocirurgia. Segundo Laakso *et al.* (2009), as MAVEs graus 4 ou 5 que se apresentam inicialmente como hemorragia intracraniana apresentam risco elevado de rotura, de mortalidade e de morbidade em relação às demais MAVEs. Poucos estudos foram realizados com o objetivo de se analisar especificamente os resultados da aplicação do método radiocirúrgico como tratamento dos doentes com MAVEs profundas (Pollock *et al.*, 2004; Kondziolka *et al.*, 1995; Friedman *et al.*, 1996); a radiocirurgia foi indicada em 23% a 44% dos doentes com MAVEs localizadas nos gânglios da base, tálamo ou tronco encefálico em algumas casuísticas (Spetzler e Martin, 1986; Mast *et al.*, 1995; Brown *et al.*, 1996;

Inoue e Ohye, 2002; Pollock *et al.*, 2004). Ocorreu oclusão completa evidenciada na angiografia encefálica em que a RM ou a TC do crânio sugeriram oclusão três anos após a realização do primeiro tratamento radiocirúrgico em 51 (56,7%) dos doentes com MAVEs de difícil tratamento e classificadas como graus 3A, 3B, 4 ou 5 incluídos na presente casuística e em 12 (37,5%) após a 2ª Rc. Esteves *et al.* (2008) relataram oclusão completa de 72% das MAVEs tratadas com radiocirurgia, sendo 67,2% delas classificadas como graus 3 e 4. Karlsson *et al.* (1997) observaram que ocorreu oclusão das lesões em 56% de 945 doentes com MAVEs tratados na Unidade Gama de Estocolmo de 1970 a 1990. Pollock *et al.* (1994) avaliaram 32 de 65 doentes com MAVEs cirúrgicas tratados com radiocirurgia e observaram que ocorreu em trombose completa das lesões de acordo com os achados da angiografia encefálica em 84% dos doentes. Ulteriormente, Pollock *et al.* (1998) observaram cura angiográfica em 61% de 313 doentes com MAVEs.

Ocorreu oclusão total da MAVe em cinco (45%) de 11 doentes um ano após o tratamento radiocirúrgico em oito (73%) de 11, dois anos após na casuística de Loeffler *et al.* (1989) que envolveu 16 doentes com MAVe submetidos a doses de radiação que variaram de 15 a 25 Gy na curva de isodose de 80 a 90% na periferia da MAVe com o uso do sistema LINAC de radiocirurgia. Friedman *et al.* (1995) observaram oclusão angiográfica em 96 (67%) de 144 doentes tratados com doses de 7,5 a 25 Gy (média de 15,4 Gy) na periferia da MAVe. Ocorreu oclusão de 64% das MAVEs em 25 doentes japoneses incluídos na casuística de Yamamoto *et al.* (1992) tratados na

Unidade Gama de Estocolmo quando toda a lesão foi irradiada. No presente estudo, as doses de radiação variaram de 12 a 25 Gy na curva de isodose de 80%. A magnitude da dose foi superior, diferença estatisticamente significativa, quando ocorreu a oclusão da MAVE nos doentes avaliados três anos após o tratamento que naqueles tratados com doses mais baixas ($p < 0,001$).

Ocorreram complicações clínicas em 23,3% dos doentes após a 1ª Rc e, em 15,6%, após a 2ª Rc. Complicações agudas, subagudas ou tardias podem ocorrer após o tratamento de doentes com MAVES com radiocirurgia. As complicações agudas (cefaléia, náuseas, crises convulsivas, etc.) podem ocorrer horas após a irradiação e são atribuídas ao edema vasogênico. As complicações subagudas podem ocorrer semanas ou meses após o tratamento e são atribuídas à desmielinização temporária. As complicações tardias podem ocorrer meses ou anos após o tratamento e são relacionadas à gliose, às anormalidades vasculares, às disfunções neurais, etc., e culminam com a substituição do tecido encefálico normal por tecido fibrótico. As complicações agudas e subagudas geralmente não significam necessariamente déficits neurológicos permanentes. Entretanto, as complicações tardias podem resultar em sequelas, especialmente quando as lesões localizam-se em regiões funcionalmente importantes do encéfalo (Pollock e Brown, 2001). As complicações costumam instalar-se entre o terceiro e o oitavo mês após o tratamento (Steiner *et al.*, 1992).

As anormalidades observadas nos exames de imagem, quando acompanhadas de sintomatologia, apresentam menor probabilidade de

resolução em relação às aquelas observadas quando presentes na imagem da RM em doentes assintomáticos (Flickinger *et al.* 1997). Recomenda-se o exame do encéfalo com RM do três, seis e 12 meses e, a seguir anualmente após a radiocirurgia para se quantificar o resultado do tratamento e se evidenciar as possíveis novas anormalidades no exame de imagem, especialmente o edema perilesional. O achado da RM que sugere oclusão da MAVe é a abolição da área de fluxo vazio (*flow void*) na região do nido da MAVe. Na presente casuística, 36 (40,0%) doentes apresentaram anormalidades na imagem da RM do encéfalo após a 1ª Rc. O principal achado na imagem da RM que foi considerado como complicação na presente casuística, foi a alteração do sinal em T2. Em 30 (33,3%) havia hipersinal em T2 e em seis (6,7%) radionecrose. O hipersinal pode corresponder a edema ou a desmielinização e manifesta-se em 1/3 dos doentes tratados com radiocirurgia. O edema pode decorrer da alteração da permeabilidade vascular e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica devido à ação direta da radiação. Como consequência, pode haver extravasamento de água e de proteínas e instalação do edema angiogênico (Flickinger *et al.*, 1992). Ocorreu o maior número de alterações em T2 nos lobos frontal e parietal e nos núcleos da base nos doentes irradiados constantes na presente casuística. Tardamente, podem ocorrer alterações no parênquima encefálico. Cistos encefálicos podem desenvolver-se até dez anos após o tratamento radiocirúrgico (Yamamoto *et al.*, 1998). A duração do período, até a instalação destas alterações, variou de quatro a 55 meses (média = 15,29 meses). Oito (25,0%) dos 32 doentes,

da presente casuística, submetidos à 2ª Rc, apresentaram alterações na imagem da RM; em três (9,4%), ocorreu hipersinal em T2 e em cinco (15,6%) radionecrose, ou seja, menor ocorrência de hipersinal e maior ocorrência de radionecrose. O período transcorrido até a ocorrência destas últimas alterações variou de 10 a 24 meses (média = 12,88 meses).

Foram submetidos à embolização antes da primeira radiocirurgia 59 (65,6%) dos 90 doentes da presente casuística. A radiocirurgia foi realizada após intervalo de três meses após a embolização da MAVe nos doentes da presente casuística, momento em que se imaginou que houve estabilização do seu efeito e acomodação hemodinâmica da MAVe (recanalização parcial ou trombose). É recomendável para sua realização que seja usado material não absorvível ou não recanalizável como, por exemplo, o acrílico líquido (Steiner, 1985) (IBCA e NBCA) tal como ocorreu nos doentes tratados nesta casuística. Em nenhum doente assim tratado ocorreu reperfusão da MAVe. Inicialmente, 23 (25,6%) dos 90 doentes apresentavam MAVe grau 3A, 31 (34,4%), grau 3B, 32 (35,6%), grau 4, quatro (4,4%) e grau 5. Em 25 (27,8%) do total dos doentes ocorreu decréscimo do grau entre o período pré-embolização e o momento que precedeu a primeira radiocirurgia. Inicialmente, dentre os 59 doentes embolizados 16 (27,1%) apresentavam MAVe grau 3A, 14 (23,7%), grau 2B, 25 (42,4%), grau 4 e quatro (6,8%), grau 5.

A eliminação de alguns fatores de risco de hemorragia e a redução do volume e do fluxo das MAVes, não só facilita a realização da radiocirurgia, mas também, melhora clinicamente os doentes, mesmo sem a possibilidade

de cura (Yamamoto *et al.*, 1992). A magnitude do fluxo sanguíneo influencia o resultado do tratamento radiocirúrgico das MAVEs. As MAVEs com fluxo baixo ocluem-se mais frequentemente com a radiocirurgia que as com fluxo médio ou alto. Portanto, a redução o fluxo das MAVEs após a embolização pode exercer papel relevante no resultado do tratamento radiocirúrgico (Fukuoka *et al.*, 1998). A redução do fluxo sanguíneo do nido da MAVE após a embolização observada em 36 (61,0%) dos 59 doentes submetidos à embolização da presente casuística, certamente contribuiu para melhorar o resultado do tratamento radiocirúrgico.

Outra das razões de embolização é a redução da dimensão da MAVE para torná-la passível de tratamento com radiocirurgia. Originalmente a média dos diâmetros e dos volumes iniciais das MAVEs foi superior nos doentes embolizados do que naqueles tratados sem embolização, diferença esta estatisticamente significativa ($p = 0,001$ e $0,013$ respectivamente). Após a embolização, a média do diâmetro das MAVEs foi similar nos dois grupos, o que significa que a embolização possibilitou que a radiocirurgia se tornasse mais eficaz e segura nos doentes com MAVEs mais volumosas.

O diâmetro e o volume das MAVEs foram menores e as doses da radiocirurgia maiores ($p = 0,001$) nos doentes da presente casuística em que ocorreu oclusão da MAVE. O volume médio das MAVEs foi maior ($p = 0,013$) e a média das doses administradas na 1ª Rc menor ($p = 0,029$) nos doentes embolizados que nos não embolizados, o que significa que apesar da embolização, ainda o fator de risco, volume, para reduzir a eficácia e aumentar as complicações foi maior nos doentes embolizados, achado este faz supor que

os riscos seriam ainda maiores nestes doentes caso a embolização não fosse realizada. Conclui-se também que os doentes tratados com embolização originalmente apresentaria pior prognóstico. Yamamoto *et al.* (1996) observaram que a média dos volumes das MAVEs foi de apenas 3,7 ml em 40 doentes japoneses submetidos à radiocirurgia na Argentina, Suécia e Estados Unidos da América e que em 26 (65%) deles ocorreu oclusão do nido documentado com as angiografias de realizadas um a cinco anos após a radiocirurgia. Pollock *et al.* (1994) realizaram angiografias em 46 (61%) de 75 doentes acompanhados, pelo menos, durante dois anos após o tratamento radiocirúrgico e observaram que houve oclusão completa do nido em 37(80%); concluíram que a oclusão relacionou-se com a dimensão da MAVE, ou seja, ocorreu oclusão em 100% das MAVEs com volume inferior a 1 ml, em 85% das com 1 a 4 ml e em 58% das com 4 a 10 ml. Colombo *et al.* (1989) trataram 97 doentes com MAVE com doses de radiação variando de 18,7 a 40 Gy proporcionadas pelo sistema LINAC de radiocirurgia dispensadas em uma ou duas sessões; a angiografia encefálica revelou trombose completa da MAVE em 26 (52%) dos 56 doentes acompanhados durante mais de um ano e em 15 (75%) de 20 doentes submetidos a exame angiográfico dois anos após o tratamento. Estes autores concluíram que houve relação entre o diâmetro da MAVE e o resultado de tratamento, ou seja, em um ano ocorreu oclusão em 76% e, em dois anos, em 90% das MAVEs com diâmetro inferior a 15 mm; ocorreu oclusão em 37,5% em um ano e em 80% em dois anos das lesões com 15 a 25 mm de diâmetro; ocorreu oclusão em 11% em um ano e em 40% em dois anos das lesões com diâmetro superior a 25 mm.

A oclusão da MAVÉ ocorreu em frequência semelhante após a 1ª Rc e a 2ª Rc nos doentes embolizados ou não, o que significa que a embolização em doentes com MAVÉs com diâmetros ou fluxos sanguíneos maiores possibilitou a melhora dos resultados da intervenção radiocirúrgica ao reduzir o volume do tecido irradiado.

Do mesmo modo, não se observaram diferenças quanto às complicações e instalação de anormalidades no exame de RM nos doentes embolizados ou não, o que significa, que possivelmente, ao reduzir-se as dimensões da MAVÉ, a embolização reduziu também o risco do procedimento radiocirúrgico naqueles doentes em que originalmente haviam maior possibilidade de adversidades com tratamento. As complicações causadas pela radiocirurgia são relacionadas ao volume irradiado e à dose administrada. Steinberg *et al.* (1990) notaram que as complicações eram frequentes (50%) com a aplicação de doses elevadas de radiação elevadas (superiores a 18 Gy) e quando os volumes das MAVÉs eram grandes (superiores 3 cm de diâmetro).

Portanto, o tratamento prévio dos doentes com a embolização da MAVÉ contemplou alguns aspectos importantes para a segurança e eficácia da intervenção radiocirúrgica. Por exemplo, ocorreu redução estatisticamente significativa do diâmetro das MAVÉs após a embolização ($p < 0,001$). A redução do volume do nido a ser irradiado reduz o risco do tratamento radiocirúrgico (Steiner, 1985) e possibilita que seja aplicada maior dose de radiação, o que proporciona maior eficácia da radiocirurgia (Friedman e Foote, 2003; Izawa *et al.*, 2009). Nos doentes com MAVÉs graus 3A, 4 e 5, mas não nas MAVÉs grau 3B, ocorreu melhora do grau da MAVÉ de acordo

com a classificação de Spetzler e Martin (1986), assim como do seu fluxo sanguíneo. A eficácia da embolização foi de 69,5%, ou seja, proporcionou a melhora do fluxo e/ou do grau da MAVE na maioria dos doentes assim tratados. A efetividade foi de 50,8%, pois em 30 doentes ocorreu melhora do fluxo e do grau sem instalação de complicações.

Em 12 (23,3%) dos 59 doentes da presente casuística tratados com embolização ocorreram complicações, foram temporárias em 13,6% dos doentes e permanentes em 15,4%. Dentre as causas mais comuns das complicações dos procedimentos endovasculares incluem-se a trombose das artérias normais e a oclusão das veias de drenagem da MAVE.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os doentes tratados com embolização ou não em relação à oclusão da MAVE. As complicações clínicas e as alterações nos exames de imagem foram estatisticamente semelhantes nos doentes quem que houve ou não oclusão ($p = 0,119$ e $p = 0,50$), respectivamente.

Não ocorreu diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de oclusão da MAVE nas diferentes faixas etárias ($p = 0,981$). Entretanto o diâmetro médio e o volume médio da MAVE foram inferiores e a média das doses de radiação maiores nos doentes em que houve oclusão da MAVE ($p = 0,33$, $p = 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Isto significa que a embolização não influenciou desfavoravelmente o resultado do tratamento radiocirúrgico.

Parece que não há proteção contra hemorragia enquanto não houver trombose completa da MAVE após a radiocirurgia, processo este que pode

durar dois ou mais anos. A obliteração vascular costuma instalar-se vários meses após a radiocirurgia. Colombo *et al.* (1994) observaram que ocorreu trombose em 46% das MAVEs de 180 doentes tratados com radiocirurgia em um ano e em 80% em dois anos. Yamamoto *et al.* (1992) observaram oclusão completa da MAVE de um doente submetido à angiografia três anos após a radiocirurgia e em outro, cinco anos após, do que resultou cura em 73% dos casos. Entretanto, ainda não há ainda consenso sobre o risco de sangramento antes da oclusão total do nido após a radiocirurgia (Colombo *et al.*, 1994; Pollock *et al.*, 1994 e 1996; Friedman *et al.*, 1996; Karlsson *et al.*, 1996). O exame da angioarquitetura pode revelar anormalidades angiográficas nas artérias nutrientes, colaterais, nido e veias que compõem as MAVEs que podem aumentar o risco de hemorragia (Berenstein e Lasjaunias, 1992). Além de reduzir a dimensão, a embolização da MAVE pode estabilizar a lesão, ocluindo parte do seu nido e o aneurisma arterial e reduzir a dilatação venosa. Esta estabilização proporciona alguma proteção durante o período de latência, isto é, antes que ocorra a oclusão da MAVE após a radiocirurgia (Steiner, 1985). Trabalho recente revelou que ocorre redução do risco de sangramento mesmo antes da oclusão completa da MAVE em doentes tratados com radiocirurgia (Maruyama *et al.*, 2005). De acordo com Pollock *et al.* (1996), o risco de hemorragia é de 4,8% ao ano durante os dois primeiros anos que se seguem à radiocirurgia, o que sugere que o tratamento radiocirúrgico é favorável em relação à história natural da MAVE, mas inferior em relação ao tratamento microcirúrgico. Friedman *et al.* (1996), entretanto, não observaram diferença quanto à ocorrência de

sangramento após o tratamento com radiocirurgia e a história natural da MAVE. Na presente casuística ocorreu hemorragia em 4,9% dos doentes após a 1ª Rc e em nenhum após a 2ª Rc. A hemorragia foi mais comum nos doentes com MAVE grau 3B do que naquelas com graus 3A, 4 ou 5 ($p = 0,001$) e não se relacionou ao fluxo da MAVE ($p = 0,102$).

Gallina *et al.* (1998) concluíram que erros técnicos, incluindo-se a avaliação inadequada da forma e do volume do alvo radiocirúrgico são as causas mais comuns da falha do tratamento das MAVES com radiocirurgia. Em muitos de seus casos, a lesão foi tratada intencionalmente de modo conservador. Em um deles, a MAVE foi reperfundida após o tratamento prévio com embolização.

A análise da presente casuística permitiu supor que, quanto maior foi a dose de radiação nos menores volumes de lesão, maior foi a ocorrência de oclusão, independentemente de o doente ter sido submetido ou não à embolização previamente ao tratamento radiocirúrgico. Do mesmo modo, observou-se que, a instalação de hipersinal em T2 na imagem de RM e a ocorrência de complicações neurológicas foram mais frequentes quando a dose de radiação foi maior nas MAVES com volumes menores. Entretanto, a mesma consideração não é válida quanto à ocorrência de radionecrose. A embolização, possibilitou melhora do resultado tratamento de doentes com MAVES graus 3A, 4 e 5 e de alguns doentes que originalmente apresentavam MAVE grau 3B que sofreram redução da graduação, mas pouco influenciou o tratamento dos doentes com MAVE grau 3B.

7 CONCLUSÕES

1) As MAVEs classificadas como grau 3B devem ser tratadas, preferencialmente, apenas com radiocirurgia.

2) As MAVEs classificadas como 3A, 4 e 5 devem ser submetidas à embolização previamente à radiocirurgia para reduzir-se seu grau e seu fluxo sanguíneo.

3) A radiocirurgia foi eficaz no tratamento das MAVEs graus 3A, 3B, 4 e 5.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação da CAPPesq



APROVAÇÃO

A 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 sessão de 27.07.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 612/06, intitulado: " - Critérios de Seleção para tratamento com radiocirurgia no tratamento das malformações arteriovenosas encefálicas graus IIIA, IIIB, IV e V." apresentado pelo Departamento de Neurologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Dr(a): Manoel Jacobsen Teixeira

Pesquisador(a) Executante: Sr(a): Evandro César de Souza

CAPPesq, 27 de Julho de 2006.

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

Anexo B - Submissão

Submissões Ativas

English | Español | Português
 Usuário Logado: **evandrohenrique**
[Sair do sistema](#)

ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA

SeifeLO

[Página Inicial](#) > [Usuário](#) > [Autor](#) > [Submissões Ativas](#)

Submissões Ativas

MM-DD	ENVIAR SEC	AUTORES	TÍTULO	STATUS
ANP- 01-10	ART	De Souza 704	THE ROLE OF PERARADIOSURGICAL EMBOLIZATION IN THE...	Aguardando designação
1 a 1 de 1 Itens				

Iniciar Nova Submissão
[CLIQUE AQUI](#) para iniciar os cinco passos do processo de Submissão.

Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria
 Pça. Amadeu Amaral, 477 cj. 33
 01327-010 São Paulo SP Brazil
 Tel.: +55 11 3287-6600
 Fax: +55 11 3289-8879

Concluído

Internet | Modo Protegido: Ativado

125%

Ferramentas

Página

Segurança

Mensagem original

De: Antonio Spina-França netto < arq.neuropsiquiatria@terra.com.br >

Para: Evandro César De Souza < evandro-cs@uol.com.br >

Assunto: Submissão

Enviada: 10/01/2010 18:00

Evandro César De Souza,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "The role of Preradiosurgical Embolization in the Management of Grades III, IV and V Arteriovenous Malformations" a Arquivos de Neuro-Psiquiatria. Através da interface de administração do sistema, utilizado para a submissão, será possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito:

<http://submission.scielo.br/index.php/anp/author/submission/24407>

Login: evandrohenrique

Em caso de dúvida, envie suas questões para este email. Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de transmitir ao público seu trabalho.

Antonio Spina-França netto
Arquivos de Neuro-Psiquiatria
Evandro César de Souza
Dr. Antonio Spina-França
Editor
Arquivos de Neuro-Psiquiatria
<http://submission.scielo.br/index.php/anp>

9 REFERÊNCIAS

Albert P. Personal experience in the treatment of 178 cases of arteriovenous malformations of the brain. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982; 61(1-3):207-26.

Barcia Salorio J, Hernandez G, Broseta J, et al. Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula. *Appl Neurophysiol*. 1982; 45:520-2.

Beraha J, Barcia-Salório JL, Bordes V, Hernandes G. Radiocirurgia estereotáxica. *Arq Bras Neurocirurg*. 1984; 3:15-22.

Beraha J, Barcia-Salório JL, Broseta J. Radiosurgical treatment of the expontaneous carotid-cavernous fistula. In: Congresso Latino Americano de Neurocirurgia, 20. *Anais*. São Paulo, 1983.

Beraha J, Franco LFP, Caruso Junior A, Scaff LAM, Vizeu DM. Radiocirurgia estereotáxica. *MedNews*. 1985; 3(4):20-2.

Berenstein A, Lasjaunias P. *Surgical neuroangiography. Endovascular treatment of cerebral lesions*. Berlin: Springer-Verlag. 1992. Cap. 4, p. 148-70.

Betti O, Derechinsky V. Multiple-beam stereotaxic irradiation. *Neurochirurgie*. 1983; 29(4):295-8.

Brasil. Conselho Nacional de Saúde. *Informe epidemiológico do SUS - Brasil*. Ano V, nº 2, 1996.

Brown Jr RD, Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link ML. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(2):269-81.

Brown Jr RD, Wiebers DO, Forbes GS. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg*. 1990; 73:859-63.

Brown Jr. RD, Wiebers DO, Forbes GS, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, Maciunas RJ. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1988; 68:352-7.

Brown RD, Jr., Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. *J Neurosurg*. 1996; 85(1):29-32.

Chang SD, Marcellus ML, Marks MP, Levy RP, Do HM, Steinberg GK. Multimodality treatment of giant intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2003; 53(1):1-11.

Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, Chiarego G, Zanardo A. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery*. 1985; 16(2):154-60.

Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Marchetti C, Chiarego G. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989; 24(6):833-40.

Colombo F, Pozza F, Chiarego G, Casentini L, De Luca G, Francescon P. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. *Neurosurgery*. 1994; 34(1):14-20.

Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49(1):1-10.

De Salles AA, Solberg TD, Mischel P, Massoud TF, Plasencia A, Goetsch S, de Souza E, Viñuela F. Arteriovenous malformation animal model for radiosurgery: the rete mirabile. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17(8):1451-8.

Debrun GM, Vinuela FV, Fox AJ, Kan S. Two different calibrated-leak balloons: experimental work and application in humans. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1982; 3(4):407-14.

Declaración de Helsinki. *Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos*. In: Colegio Médico del Chile (A. G.). *Etica Medica*, Graphos, 1986.

Del Valle R, Zenteno M, Jaramillo J, Lee L, De Anda S. Definition of the key target volume in radiosurgical management of arteriovenous malformations: a new dynamic concept based on angiographic circulation time. *J Neurosurg*. 2008; 109:41-50.

Drake CG. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for an experience with surgical treatment in 166 cases. *Clin Neurosurg*. 1979; 26:145-208.

Esteves SCB, Nadalin W, Piske RI, Benabou S, Souza E, Oliveria ACZO. Radiosurgery with a linear accelerator in cerebral arteriovenous malformations. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 54(2):167-72.

Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(3):485-90.

Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Epstein AH, Simons SR, Wu A. Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):19-26.

Flickinger JC. The integrated logistic formula and prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 17:879-85.

Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989; 62:679-94.

Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1996; 84(6):912-9.

Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg.* 1995; 82(2):180-9.

Friedman WA, Foote KD. *Youmans neurological surgery.* 5^a ed. 2003. Cap. 269. p. 4073-86.

Fukuoka S, Takanashi M, Seo Y, Suematsu K, Nakamura J. Radiosurgery for arteriovenous malformations with gamma-knife: a multivariate analysis of factors influencing the complete obliteration rate. *J Clin Neurosci.* 1998; 5(Suppl):68-71

Fults D, Kelly Jr. DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery.* 1984; 15(5):658-62.

Furlan AJ, Whisnant JP, Elveback LR. The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage: a population study. *Ann Neurol.* 1979; 5(4):367-73.

Gallina P, Merienne L, Meder JF, Schlienger M, Lefkopoulos D, Merland JJ. Failure in radiosurgery treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1998; 42(5):996-1002.

Gao E, Young WL, Pile-Spellman J, Joshi S, Duong H, Stieg PE, Ma Q. Cerebral arteriovenous malformation feeding artery aneurysms: a theoretical model of intravascular pressure changes after treatment. *Neurosurgery*. 1997; 41(6):1345-56.

Garretson HD. Intracranial arteriovenous malformations. In: Wilkins RH, Rengachary SS (Eds.). *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1985.

Gerszten PC, Adelson PD, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Seizure outcome in children treated for arteriovenous malformations using gamma knife radiosurgery. *Pediatr Neurosurg*. 1996; 24(3):139-44.

Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C. CyberKnife radiosurgery for spinal neoplasms. *Prog Neurol Surg*. 2007; 20:340-58.

Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, Casasco A, Lefkopoulos D, George B, Merland JJ. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg*. 1996; 85(1):19-28.

Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983; 58(3):331-7.

Graves B. Intracranial arteriovenous malformations: current imaging and treatment. *Invest Radiol.* 1990; 25:952-60.

Guidetti B, Delitala A. Intracranial arteriovenous malformations. Conservative and surgical treatment. *J Neurosurg.* 1980; 53(2):149-52.

Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg.* 2003; 98(1):3-7.

Hartmann A, Mast H, Mohr JP, Koennecke HC, Osipov A, Pile-Spellman J, Duong DH, Young WL. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke.* 1998; 29(5):931-4.

Houser OW, Baker Jr. HL, Svien HJ, Okazaki H. Arteriovenous malformations of the parenchyma of the brain. Angiographic aspects. *Radiology.* 1973; 109(1):83-90.

Inoue HK, Ohye C. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2002; 97(5 Suppl):474-6.

Izawa M, Chernov M, Hayashi M, Iseki H, Hori T, Takakura K. Combined management of intracranial arteriovenous malformations with embolization and gamma knife radiosurgery: comparative evaluation of the long-term results. *Surg Neurol.* 2009; 71(1):43-52.

Jellinger K. Vascular malformations of the ventral nervous system: a morfological overview. *Neurosurg Rev.* 1986; 9:177-216.

Jinkins JR. Encephalopathic cerebrovascular steal: dynamic CT of arteriovenous malformations. *Neuroradiology.* 1988; 30:201-10.

Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, Stein B. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1994; 34(5):801-7.

Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Effect of Gamma Knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. *Minim Invasive Neurosurg.* 1996; 39(1):21-7.

Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1997; 40(3):425-30.

Kjellberg R, Hanamura T, Davis K, Lyons S, Butler W, Adams R. Bragg-peak próton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med.* 1983; 309:269-74.

Kondziolka D, McLaughlin MR, Kestle JR. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery.* 1995; 37(5):851-5.

Laakso A, Dashti R, Juvela S, Isarakul P, Niemela M, Hernesniemi JA. Natural history in patients with Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 2009. 65(2):404-5.

Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS. The radiobiology of radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 25(3):557-61.

Lasjaunias P MC, Manelfe C, Terbrugge K, Lopez Ibor L. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurg Rev*. 1986; 9(4):265-75.

Leksell L, Backlund EO, Johansson L. Treatment of craniopharyngiomas. *Acta Chir Scand*. 1967; 133(5):345-50.

Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951; 102:316-9.

Levy RP, Schulte RW, Slater JD, Miller DW, Slater JM. Stereotactic radiosurgery--the role of charged particles. *Acta Oncol*. 1999; 38(2):165-9.

Lindquist C, Steiner L. Stereotactil radiosurgigal treatment of malformation of the brain. In: Lundsford LD (ed). *Modern stereotactic neusurgery*. Boston: Martinus Nighoff; 1986. p. 491-505.

Liscák R, Vladyka V, Simonová G, Urgosík D, Novotný J Jr, Janousková L, Vymazal J. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. *Neurosurgery*. 2007; 60(6):1005-14.

Loeffler JS, Alexander E, 3rd, Siddon RL, Saunders WM, Coleman CN, Winston KR. Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 17(3):673-7.

Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Snipes GJ. Intranidal aneurysms in the cerebral arteriovenous malformations: evaluation and endovascular treatment. *Radiology.* 1992; 183(2):355-66.

Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H, Kawamoto S, Morita A, Kirino T. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med.* 2005; 352(2):146-53.

Mast H, Mohr JP, Osipov A, Pile-Spellman J, Marshall RS, Lazar RM, Stein BM, Young WL. 'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke.* 1995; 26(7):1215-20.

Mast H, Young WL, Koennecke HC, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellman J, Hacin-Bey L, Duong H, Stein BM, Mohr JP. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet.* 1997; 350(9084):1065-8.

McCormick W. Classification, pathology and natural history of angiomas of the central nervous system. *Wkly Update Neurol Neurosurg.* 1978; 14:2-7.

McCormick WF, Hardman JM, Boulter TR. Vascular malformations ("angiomas") of the brain, with special reference to those occurring in the posterior fossa. *J Neurosurg.* 1968; 28(3):241-51.

Michelsen WJ. Natural history and pathology of arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg.* 1979; 26:307-13.

Morello G, Borghi GP. Cerebral angiomas. A report of 154 personal cases and a comparison between the results of surgical excision and conservative management. *Acta Neurochir (Wien).* 1973; 28(3):135-55.

Nedzi LA, Kooy H, Alexander E 3rd, Gelman RS, Loeffler JS. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21(3):591-9.

Niranjan A, Gobbel GT, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Experimental radiobiological investigations into radiosurgery: present understanding and future directions. *Neurosurgery.* 2004; 55(3):495-504.

O'Connor MM, Mayberg MR. Effects of radiation on cerebral vasculature: a review. *Neurosurgery.* 2000; 46(1):138-49; discussion 50-1.

Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD, Jr., Kondziolka D, Rosenwasser R, Young WL, Hademenos G; Special Writing Group of the Stroke Council, American Stroke Association. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke*. 2001; 32(6):1458-71.

Oliveira E TH, Raso J. Comprehensive management of arteriovenous malformation. *Neurol Res*. 1998; 20:673-83.

Oliveira E, Tedeschi H, Raso J. Multidisciplinary approach to arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998; 38(Suppl):177-85.

Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990; 73(3):387-91.

Parkinson D, Bachers G. Arteriovenous malformations. Summary of 100 consecutive supratentorial cases. *J Neurosurg*. 1980; 53(3):285-99.

Perret G NH. Arteriovenous malformations and fistulae reported to the co-operative study. *J Neurosurg*. 1966; 25:467-90.

Phillips MH, Stelzer KJ, Griffin TW, Mayberg MR, Winn HR. Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. *J Clin Oncol*. 1994; 12(5):1085-99.

Pollock BE, Brown RD, Jr. Management of cysts arising after radiosurgery to treat intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2001; 49(2):259-64.

Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1996; 38(4):652-9.

Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery*. 1998; 42(6):1239-44.

Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg*. 2004;100(2):210-4.

Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz A, Flickinger JC. Patient outcomes after stereotactic radiosurgery for "operable" arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994; 35(1):1-7.

Putman CM, Chaloupka JC, Fulbright RK, Awad IA, White RI, Jr., Fayad PB. Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17(9):1733-42.

Reddy K, West M, McClarty B. Multiple intracerebral arteriovenous malformations. A case report and literature review. *Surg Neurol.* 1987; 27(5):495-9.

Rosenkranz M, Regelsberger J, Zeumer H, Grzyska U. Management of cerebral arteriovenous malformations associated with symptomatic congestive intracranial hypertension. *Eur Neurol.* 2008; 59(1-2):62-6.

Rosner B. *Fundamentals of biostatistics.* 2ª ed. Boston: PWS Publishers, 1986.

Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer.* 1968; 22(4):767-78.

Ruíz-Sandoval JL, Cantú C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke.* 1999; 30(3):537-41.

Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 1997; 87(3):352-7.

Shiu AS, Kooy HM, Ewton JR, Tung SS, Wong J, Antes K, Maor MH. Comparison of miniature multileaf collimation (MMLC) with circular collimation for stereotactic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(3):679-88.

Smith V, Verhey L, Wara W, Harsh Gt, Larson D. Beta test site report: gamma plan. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1993; 61(Suppl 1):116-23.

Spetzler RF, Hamilton MG. Radiosurgery and venous malformations. *J Neurosurg*. 1994; 80(1):173-4.

Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986; 65(4):476-83.

Stefani MA PP, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. *Stroke*. 2002; 33(5):1220-4.

Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, Levy RP, Frankel KA, Phillips MH, Shuer LM, Silverberg GD. Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. *N Engl J Med*. 1990; 323(2):96-101.

Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. *Acta Chir Scand*. 1972; 138(5):459-64.

Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992; 77(1):1-8.

Steiner L. Radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations. In: Fein JM, Flamm ES (Eds.). *Cerebrovascular surgery*. Vol IV. Berlin: Springer. 1985; p. 1161-215.

Steiner L. Stereotactic radiosurgery with a cobalt 60 gamma unit in the surgical treatment of intracranial tumors and arteriovenous malformations. In: Schmidek HH, Sweet WH (Eds.). *Operative neurosurgical techniques: indications, methods and results*. 2^a ed. Orlando: Grune and Stratton. 1988; p. 515-29.

Toffol GJ, Biller J, Adams HP, Jr. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol*. 1987; 44(5):483-5.

Troupp H, Marttila I, Halonen V. Arteriovenous malformations of the brain. Prognosis without operation. *Acta Neurochir (Wien)*. 1970; 22(2):125-8.

Trumpy JH, Eldevik P. Intracranial arteriovenous malformations: conservative or surgical treatment? *Surg Neurol*. 1977; 8(3):171-5.

Willinsky R, Lasjaunais P, Terbrugge K, Pruvost P. Brain arteriovenous malformations: analysis of the angio-architecture in relationship to hemorrhage (based on 152 patients explored and/or treated at the hospital de Bicetre between 1981 and 1986). *J Neuroradiol*. 1988; 15(3):225-37.

Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, Burrows P. Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVMs). Review of our experience from 203 patients with cerebral vascular lesions. *Neuroradiology*. 1990; 32(3):207-10.

Yamamoto M, Ide M, Jimbo M, Hamazaki M, Ban S. Late cyst convolution after gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998; 70(Suppl 1):166-78.

Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, Saito I, Mori K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurgery*. 1996; 38(5):906-14.

Yamamoto M, Jimbo M, Kobayashi M, Toyoda C, Ide M, Tanaka N, Lindquist C, Steiner L. Long-term results of radiosurgery for arteriovenous malformation: neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically confirmed nidus obliteration. *Surg Neurol*. 1992; 37(3):219-30.

Yamashita K, Suzuki Y, Yoshizumi H, Takahashi J, Nogawa T. Multiple cerebral arteriovenous malformations - case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1993; 33(1):24-7.

Youmans JR (Ed.). *Neurological surgery: a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems*. 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders. 1996.

Yu C, Petrovich Z, Apuzzo ML, Zelman V, Giannotta SL. Study of magnetic resonance imaging-based arteriovenous malformation delineation without conventional angiography. *Neurosurgery*. 2004; 54(5):1104.