CARLOS MICHEL ALBUQUERQUE PERES

**Malformações arteriovenosas encefálicas:
impacto da angioarquitetura nidal no resultado do tratamento
radiocirúrgico isolado ou precedido de embolização**

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. José Guilherme
Mendes Pereira Caldas

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Peres, Carlos Michel Albuquerque

Malformações arteriovenosas encefálicas : impacto da angioarquitetura nidal no resultado do tratamento radiocirúrgico isolado ou precedido de embolização / Carlos Michel Albuquerque Peres -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: José Guilherme Mendes Pereira Caldas.

Descritores: 1.Malformações arteriovenosas intracranianas 2.Fístula arteriovenosa
3.Hemorragia cerebral 4.Procedimentos endovasculares 5.Embolização terapêutica
6.Radiocirurgia

USP/FM/DBD-176/17

Com amor, para minha namorada e esposa **Cristina**, companheira inseparável na minha vida desde a Faculdade de Medicina. Minha admiração pela sua capacidade profissional, preparo, e total dedicação aos pacientes hematológicos. E meu agradecimento por sempre ter me estimulado e incentivado a ir em frente.

Ao meu filho **Carlos Henrique** e a minha filha **Raquel**, que deram sentido a minha vida. São minha maior fonte de orgulho.

A minha mãe, **Glorinha**, minha melhor professora de Português (literalmente). Minha gratidão pelo amor e pelo apoio constante.

Ao meu pai, **Carlos**, pelo apoio incondicional a todos os meus objetivos, sempre.

A minhas irmãs, **Liége, Liana e Liliane**, todas excelentes profissionais em suas áreas de atuação, pelo incentivo e apoio familiar.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. José Guilherme Mendes Pereira Caldas**, pela alta capacidade didática e metodológica e pelo estímulo sempre bem-humorado. Aprendi muito durante estes anos, não só nesta tese, mas nas longas discussões, no acompanhamento de casos na hemodinâmica e com os projetos paralelos que desenvolvemos. Não se pode parar o vento, mas podemos direcionar a vela para que o vento se torne favorável...

Ao **Dr. Evandro Cesar de Souza**, incansável neurocirurgião radicado na radiocirurgia, por me permitir desenvolver este trabalho com a casuística de pacientes tratados no InRad.

Ao **Prof. Dr. Raymundo Soares de Azevedo Neto**, pelas orientações quanto à correta análise e interpretação estatística dos dados que coletei, assim como pelo estímulo que me deu numa fase em que eu achava que não iria continuar.

Aos membros da banca de qualificação, **Profs. Drs. Eberval Gadelha Figueiredo, Evandro Cesar de Souza e Eduardo Weltman**, pelas pertinentes e úteis sugestões.

Aos assistentes, **Dr. Paulo Puglia Jr., Dr. Michel Eli Frudit e Prof. Dr. José Guilherme Mendes Pereira Caldas**, e aos residentes do Serviço de Neurorradiologia Intervencionista do InRad, que conduziram os pacientes embolizados, que me ajudaram na interpretação das imagens e a encontrar dados clínicos deste estudo.

Às **equipes de enfermagem** e à secretária do serviço de Radiologia Intervencionista do InRad, **Rosana Lopes**, pela ajuda na busca por “pacientes perdidos” deste estudo.

À **Sra. Lia Melo**, secretária da pós-graduação da Radiologia, pela simpatia, competência, bom humor e disposição em ajudar. À **Sra. Valquíria Dias**, pelo auxílio na correta formatação e revisão de português desta tese.

Aos **Drs. Carlos Malaguti, Moisés Vidal e Euda Pereira**, companheiros de exposição à radiação na sala de hemodinâmica do Hospital Universitário Francisca Mendes em Manaus. Obrigado pela oportunidade de trabalharmos juntos e pela compreensão pelo tempo ausente, gasto a executar este doutorado.

Ao **Dr. Eurico Manoel Franco Azevedo**, que ainda durante a graduação na Universidade Federal do Amazonas, me incentivou a escolher a Neurocirurgia; aos preceptores e colegas residentes da **Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, onde iniciei meu aprendizado na Neurocirurgia; ao **Dr. Eduardo Ernesto Pelinca da Costa**, que me incentivou a adquirir uma nova e maravilhosa subespecialidade, a Neurorradiologia Intervencionista, e aos Professores **Serge Bracard, Rene Anxionnat, Luc Picard e Ariel Lebedinsky**, que me ensinaram o método terapêutico neuroendovascular.

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)**, por receber tão bem um pesquisador oriundo de outro Estado, de outra instituição, que se sente honrado e sempre honrará a história desta Casa.

Aos **pacientes** portadores de MAVs: entender como obter sua cura ou estabilização clínica é o objetivo maior deste trabalho. Obrigado pela confiança no método terapêutico baseado em evidências científicas.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVOS	4
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Definição	6
3.2 História natural da doença.....	6
3.3 Fisiopatologia.....	10
3.4 Fatores de risco para hemorragia.....	12
3.5 Diagnóstico.....	14
3.6 Tratamento: decisão e avaliação da resposta	16
3.6.1 Escalas	17
3.6.2 Embolização.....	20
3.6.3 Radiocirurgia.....	23
4 MÉTODOS	27
4.1 Desenho do estudo.....	27
4.2 Casuística	27
4.2.1 Critérios de inclusão	28
4.2.2 Critérios de exclusão	28
4.2.3 Variáveis	29
4.2.3.1 Variáveis independentes.....	29
4.2.3.2 Variáveis dependentes.....	29
4.3 Definições	30
4.4 Embolização.....	33
4.5 Radiocirurgia.....	33

4.6 Análise estatística	35
5 RESULTADOS.....	37
5.1 Dados clínicos, demográficos e radiológicos	37
5.2 Angioarquitetura da MAV e ocorrências de hemorragias	42
5.3 Resultados da embolização.....	43
5.4 Resultados da radiocirurgia	45
5.4.1 Oclusão angiográfica da MAV	45
5.4.2 Resultado favorável do tratamento radiocirúrgico.....	50
6 DISCUSSÃO	55
6.1 Seleção de doentes, indicações e seguimento pós-tratamento	55
6.2 Alterações na angioarquitetura e nos resultados	57
6.3 Resultados do tratamento radiocirúrgico e endovascular.....	58
6.4 Limitações deste estudo	61
7 CONCLUSÕES	64
8 ANEXOS	66
8.1 Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	66
8.2 Anexo B – Carta de Aprovação do Departamento de Radiologia e Oncologia...	68
8.3 Anexo C – Aprovação do protocolo de pesquisa na CAPPESQ	69
8.4 Anexo D - Protocolo Clínico-Radiológico	71
8.5 Anexo E – Escala de Rankin modificada	73
8.6 Anexo F – Aceitação para publicação em periódico indexado.....	74
9 REFERÊNCIAS	76

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
ARUBA	<i>A Randomised trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CID	Código Internacional de Doenças
cm	Centímetros
DP	Desvio padrão
FAV	Fístula arteriovenosa
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
GK	Gamma Knife
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIF-1	<i>Hypoxia-inducible factor</i>
IC	Intervalo de Confiança
InRad	Instituto de Radiologia
LINAC	<i>Linear Particles Accelerator</i>
MAV	Malformação arteriovenosa encefálica
MMP-9	Metaloproteinase matricial-9
mRS	Escala modificada de Rankin
MV	Megavolts
n	Número absoluto (quantidade)
NBCA	n-Butil-Cianoacrilato
p	Grau de significância estatística
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PHIL	<i>Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid</i>
RBAS	<i>Radiosurgery-Based AVM Scale</i>
RM	Ressonância Magnética
SM	Spetzler-Martin

VEGF *Vascular Endothelial Growth Factor*

χ^2 Teste do Qui-Quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Angiotomografia de MAV nos núcleos da base à esquerda.....	14
Figura 2 –	Ectasia venosa observada na angiotomografia (seta) (A) e angiografia cerebral digital (seta) (B).....	31
Figura 3 –	MAV parieto-occipital com antecedente hemorrágico (encefalomalácea – seta azul em A, e nido – seta vermelha em A e B). Submetida à radiocirurgia em 2012. RM (C) e angiografia de controle de 2015 (D) demonstram ausência de lesão.....	32
Figura 4 –	MAV parietal posterior esquerda (seta) tratada com embolização e radiocirurgia em 2012 (A) com angiografia de 2015 demonstrando cura (B).....	47
Figura 5 –	Radionecrose - Área de alteração de sinal em T2 (seta em A) circundando o nido da MAV, na região perirrolândica direita, com realce nidal visível (seta em B). Notam-se múltiplos focos de hipossinal em T2 sugestivos de hemossiderina (A).....	51
Figura 6 –	MAV com componente macrofistular (seta), submetida a 2 sessões de embolização. Submetida à radiocirurgia (A) ainda com componente fistular visível, apresentou hemorragia intracraniana (B) 38 meses depois.....	52

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - Classificação de Spetzler-Martin (SM) das malformações arteriovenosas encefálicas (1986)..... 18
- Quadro 2** - Classificação das malformações arteriovenosas encefálicas baseadas na radiocirurgia, de acordo com Pollock e Flickinger 19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características dos doentes em relação a idade, sexo, volume (em ml), topografia nidai, escala RBAS, apresentação inicial, graus SM e mRS pré-radiocirurgia..	37
Tabela 2 –	Distribuição das MAVs de acordo com a topografia em 47 doentes.	39
Tabela 3 –	Distribuição das MAVs de acordo com a escala de Spetzler-Martin modificada por Oliveira em 47 doentes.....	40
Tabela 4 –	Frequência absoluta e relativa da sintomatologia inicial em 47 doentes.	40
Tabela 5 –	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à apresentação hemorrágica e demais formas de apresentação clínica.	41
Tabela 6 –	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto aos achados angiográficos na última angiografia de controle (n=47).	41
Tabela 7 –	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à presença de alterações vasculares associadas à MAV (n=47).	42
Tabela 8 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à presença de alterações vasculares associadas à MAV e à ocorrência ou não de hemorragia como quadro clínico inicial (n=47).	42
Tabela 9 –	Distribuição absoluta (n) e relativa (%) dos doentes conforme topografia da MAV e ocorrência ou não de hemorragia como forma de apresentação.	43
Tabela 10 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto a sessões de embolização a que foram submetidos (n=47). ...	43
Tabela 11 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à redução ou não de diâmetro da MAV após a embolização (n=26).	44
Tabela 12 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à ocorrência de complicações após a embolização (n=26).....	45

Tabela 13 –	Distribuição dos doentes em números absolutos (n), quanto à média, desvio padrão (dp), mediana do volume nidal, topografia, escala RBAS, apresentação hemorrágica, número de artérias nutridoras, presença ou não de fístula arteriovenosa, número de veias de drenagem, presença de restrição à drenagem venosa, drenagem venosa profunda, ectasia venosa, embolização prévia e dose prescrita, de acordo com a oclusão ou não da MAV.	48
Tabela 14 -	Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à ocorrência de complicações após a radiocirurgia (n=47). ...	50
Tabela 15 –	Distribuição dos doentes em números absolutos quanto à presença de fístula e à obtenção de resultado favorável ou não após radiocirurgia (n=47).	52
Tabela 16 –	Distribuição dos doentes em números absolutos quanto à apresentação hemorrágica da MAV e à obtenção de resultado favorável ou não após radiocirurgia (n=47).....	52
Tabela 17 –	Distribuição dos doentes em números absolutos quanto à escala RBAS e à obtenção de resultado favorável ou não após radiocirurgia (n=47).	53

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Curva de Kaplan-Meier do grau de oclusão angiográfica da MAV em função do tempo para doentes submetidos à embolização e radiocirurgia (verde), e somente radiocirurgia (azul) n=47..... 46
- Gráfico 2** - *Box-plot* demonstrando as diferenças de volume nidal entre os doentes com oclusão angiográfica das MAVs..... 49
- Gráfico 3** - *Box-plot* demonstrando as diferenças de grau na escala RBAS entre os doentes com oclusão angiográfica das MAVs..... 49

RESUMO

Peres CMA. *Malformações arteriovenosas encefálicas: impacto da angioarquitetura nidai no resultado do tratamento radiocirúrgico isolado ou precedido de embolização* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2017.

Aspectos morfológicos do nido e embolização parcial neoadjuvante sem intenção de cura de malformações arteriovenosas encefálicas, precedendo a radiocirurgia, podem ter influência no resultado final do tratamento. **Métodos:** série consecutiva de 47 pacientes submetidos à radiocirurgia (1 a 5 sessões), precedida ou não por embolização com cianoacrilato. Acompanhamento clínico e radiológico mínimo de 36 meses. **Resultados:** a apresentação hemorrágica ocorreu em 68,1% dos pacientes tratados; destes, 62,5% portavam fístula arteriovenosa dentro da malformação arteriovenosa; 83,3% ectasia venosa e 90% restrição à drenagem venosa. A taxa de oclusão de embolização seguida de radiocirurgia foi de 46,1% e da radiocirurgia isolada foi de 52,4% ($p=0,671$). Foram identificados como fatores favoráveis à oclusão: baixo volume nidai, ausência de fístula arteriovenosa intranidal, maior dose de radiação e baixo grau na classificação das malformações arteriovenosas encefálicas baseadas na radiocirurgia (RBAS). **Conclusões:** o menor volume nidai ($p<0,001$), o menor grau na escala RBAS ($p=0,047$), a ausência de fístula arteriovenosa intranidal ($p=0,001$) e a maior dose prescrita ($p=0,001$) tiveram correlação com resultado favorável no tratamento. Embolização seguida de radiocirurgia não foi superior à radiocirurgia isolada ($p=0,772$). A eliminação de fístulas arteriovenosas intranidais pela embolização pode aumentar a eficácia da radiocirurgia.

Descritores: malformação arteriovenosa encefálica; hemorragia intracraniana; procedimentos endovasculares; embolização terapêutica; radiocirurgia.

ABSTRACT

Peres CMA. *Brain arteriovenous malformations: the impact of associated nidal lesions in the outcome after radiosurgery alone or preceded by embolization* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2017.

Partial nidal embolization preceding radiosurgery of brain arteriovenous malformations (AVM) and some morphological nidal features may be related to final results. **Methods:** Analysis of a longitudinal cohort of 47 consecutive patients who underwent radiosurgery preceded or not by embolization. Embolizations were performed exclusively with n-butyl cyanoacrylate. Radiosurgery was delivered either as a single or divided up to 5 equal fractions. Clinical and radiological follow up of at least 36 months was obtained. **Results:** Hemorrhagic presentation was seen in 68.1% of the cases; 62.5% harbored intranidal arteriovenous fistulas (AVF), 83.3% had venous ectasias and 90% had venous outflow stenosis. The occlusion rate of embolization plus radiosurgery was 46.1% and radiosurgery alone was 52.4% ($p = 0.671$). Variables significantly associated with obliteration were lower nidus volume, lack of intranidal arteriovenous fistula, higher radiosurgical dose and lower grades in radiosurgical-based AVM scale (RBAS). **Conclusions:** a small nidus ($p < 0.001$), a lower RBAS grade ($p = 0.047$), no intranidal AVF ($p = 0.001$) and greater radiosurgical dose ($p = 0.001$) were associated to better results. Embolization followed by radiosurgery was not superior to radiosurgery alone ($p = 0.772$). Endovascular elimination of intranidal AVF's may help to promote radiosurgical occlusion.

Descriptors: brain arteriovenous malformation; cerebral hemorrhage; endovascular treatment; embolization; radiosurgery.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As malformações arteriovenosas encefálicas (MAVs) são tratadas por quatro métodos: tratamento expectante/sintomático, embolização, cirurgia e radiocirurgia. A decisão de tratar de forma invasiva e os estudos publicados sobre complicações são baseados na classificação de Spetzler-Martin^{1,2}, idealizada para estratificar o risco cirúrgico. Dessa forma, no processo de decisão, não são consideradas algumas características radiológicas e anatômicas importantes para os dois outros métodos de tratamento (embolização e radiocirurgia), como a ocorrência de fístulas arteriovenosas, ectasias venosas, restrição à drenagem venosa por estenose ou a drenagem por veia única. A angioarquitetura das MAVs definida por essas alterações peculiares na anatomia vascular não foi, até o momento, correlacionada com os resultados da radiocirurgia, precedidos ou não por embolização.

A embolização parcial do nido é usada para obter redução volumétrica de MAVs extensas, como tratamento adjuvante para possibilitar a microcirurgia ou a radiocirurgia. Porém, a história natural das MAVs parcialmente embolizadas e submetidas ou não à radiocirurgia é desconhecida, não havendo protocolos definidos na literatura. Além disso, não há orientações claras sobre como proceder durante uma embolização (não se definiu o que embolizar prioritariamente e o que não é relevante embolizar).

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo primário do presente estudo foi:

Estudar as alterações radiológicas nidais, venosas e arteriais associadas às malformações arteriovenosas cerebrais, visando correlacionar tais alterações ao resultado do tratamento combinado (endovascular seguido de radiocirurgia) ou radiocirurgia isolada.

Os objetivos secundários foram:

1. Avaliar a efetividade da radiocirurgia associada ou não à embolização de doentes com malformações arteriovenosas cerebrais.
2. Avaliar a efetividade da embolização prévia como terapia adjuvante ao tratamento radiocirúrgico.
3. Descrever a população de doentes com MAVs rotas ou não rotas que foram submetidos a tratamento nos primeiros 5 anos de implantação da radiocirurgia no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição

As malformações arteriovenosas encefálicas (MAVs) são lesões cerebrovasculares caracterizadas pela persistência de conexões diretas entre artéria e veias, na ausência de um leito capilar, ocasionando uma ou várias fístulas arteriovenosas numa mesma lesão^{3,4}. O emaranhado de vasos arteriais e venosos, que se desenvolve devido ao regime de alto fluxo, é chamado **nido** (ninho, em Latim), e representa a lesão vascular propriamente dita. O alto fluxo é a principal alteração hemodinâmica que promove alterações morfológicas e a eventual ruptura da malformação, resultando em hemorragia intracraniana. O termo “malformação arteriovenosa encefálica” vem sendo usado, com maior frequência, por ser mais preciso que “cerebral” (que exclui estruturas caudais) e “pial” (visto que muitas MAVs não atingem qualquer superfície pial)⁴.

As MAVs diferem em topografia, tamanho, morfologia e angioarquitetura. Desta forma, o tratamento varia substancialmente de doente para doente. Apesar da prevalência (15 casos por 100.000 habitantes)⁵ e incidência (1,12 casos por 100.000 habitantes por ano)⁶ relativamente baixas na população, as malformações arteriovenosas são a principal causa de hemorragia intracraniana não traumática em doentes jovens (abaixo de 40 anos de idade)^{7,8}.

3.2 História natural da doença

As MAVs podem apresentar-se clinicamente com:

- Hemorragia intracraniana (com déficit neurológico relacionado à topografia intraparenquimatosa da lesão ou à sua extensão para o espaço subaracnoideo ou ventricular) em 50% dos casos.

- Crises epilépticas em 30% dos casos. Podem ser generalizadas ou focais, podendo, neste caso, indicar o local da lesão.
- Cefaleia em 14% dos casos.
- Outros sintomas, como déficit neurológico focal (não relacionado a sangramento, mas pela presença física da lesão ou roubo de fluxo), zumbido pulsátil ou, ocasionalmente, como achado incidental em estudos de neuroimagem⁹.

Estes percentuais variam consideravelmente dependendo da geografia dos estudos das populações estudadas: hemorragia como forma de apresentação em 71% dos casos foi encontrada nos países nórdicos, e de 42% e 52% nos Estados Unidos e Europa, respectivamente¹⁰.

A mais frequente forma de hemorragia causada pela ruptura de uma MAV é intraparenquimatosa, mas, em 24% dos casos, pode haver hemorragia subaracnoidea e intraventricular^{11,12}. As MAVs costumam ser lesões únicas, exceto quando associadas à telangiectasia hemorrágica hereditária (doença de Rendu-Osler-Weber)¹³.

A decisão de se tratar ou não uma MAV, em última instância, deve levar em conta o balanço entre os riscos de uma hemorragia intracraniana e os riscos da intervenção. Infelizmente, a história natural destas malformações ainda é, de certa forma, desconhecida, com inúmeros trabalhos publicados, com heterogeneidade marcante, não somente no desenho de tais estudos, mas também nos resultados¹⁴. Os primeiros estudos eram derivados de séries cirúrgicas e relatavam a percentagem de doentes com hemorragia em um intervalo de tempo particular¹⁵. Os estudos mais recentes levam em conta uma taxa anual de sangramento e usam análise multivariada para diferenciar entre fatores que podem aumentar o risco independentemente e fatores que são meramente associados com o verdadeiro fator preditivo¹⁶.

A hemorragia intracraniana foi a forma de apresentação mais frequente (65%) no estado norte-americano de Minnessota em estudo populacional da Clínica Mayo. A incidência da primeira hemorragia foi de 0,82 por 100.000 pessoas/ano. A taxa de mortalidade em 30 dias para os que sangraram foi de 17,6%, com 75% das hemorragias ocorrendo abaixo dos 50 anos de idade¹⁷.

Ondra¹² e colaboradores, em estudo prospectivo de 24 anos de 166 doentes portadores de MAVs sintomáticos (porém nem todos com apresentação hemorrágica), encontraram taxa anual de hemorragia de 4% ao ano e mortalidade de 1% ao ano. Ao fim do estudo, 23% dos doentes haviam falecido por hemorragia.

O estudo de Ondra foi, por décadas (e ainda é amplamente citado e utilizado), o pilar da história natural das MAVs. No entanto, além da limitação citada acima (de misturar MAVs rotas com MAVs não rotas), o estudo teve fim em 1975, sendo que a tomografia computadorizada se tornou disponível comercialmente em 1973; portanto, muitos dos casos “hemorrágicos” foram detectados apenas pela sintomatologia ou por punção lombar¹⁸.

Levando-se em conta um risco hemorrágico anual entre 2 e 4% em MAVs não rotas, o risco de apresentar uma hemorragia poderia ser calculado pela fórmula^{9,19,20}:

$$\text{Risco de hemorragia (\%)} = 105 - \text{idade.}$$

Esta fórmula foi elaborada supondo uma população homogênea e não leva em conta o aparecimento de fatores de risco, como aneurismas associados à MAV.

Hernesniemi e colaboradores estudaram 238 doentes consecutivos com MAV sem tratamento, da admissão (os primeiros em 1942) ao início do tratamento ou hemorragia ou óbito ou até o final do recrutamento, em 2005. O tempo de acompanhamento clínico variou de 1 mês a 53 anos (média de 13,5 anos). A taxa anual de hemorragia foi 2,4%. Os fatores de risco identificados foram: idade precoce, ruptura prévia, localizações profundas, infratentoriais e drenagem venosa profunda exclusiva²¹.

O estudo “Columbia e as Ilhas de Nova Iorque” (*The Columbia AVM Database project and the New York Islands AVM Study*)^{22,23}, em análise prospectiva de 600 doentes, encontrou:

- taxa anual de hemorragia de 34,4% nos doentes que se apresentavam com 3 fatores de risco ao mesmo tempo: hemorragia prévia, localização profunda e drenagem venosa profunda;

- em doentes com hemorragia prévia, mas sem nenhum destes dois fatores de risco, o índice foi de 4,5 %;
- naqueles que nunca haviam sangrado, a taxa anual de hemorragia foi de 3,1% para MAVs de localização profundas, 2,4% para MAVs com drenagem venosa profunda e 0,9% para doentes com MAVs não rotas sem nenhum destes dois fatores de risco¹⁸.

O “Estudo Randomizado de MAVs Não Rotas” (“*ARUBA*”), prospectivo, multicêntrico, mostrou que o tratamento clínico foi superior à intervenção (cirurgia, radiocirurgia ou embolização). O estudo recrutou somente 226 dos 400 doentes planejados, pois foi interrompido precocemente pelo “*safety board*” – comitê de monitorização independente indicado pelo *NIH* (Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos), já que o desfecho primário, definido como acidente cerebrovascular sintomático ou morte, foi observado em 10% na coorte submetida a tratamento clínico e 31% no grupo submetido à intervenção ($p < 0,0001$), em um seguimento médio de 33 meses²⁴.

Este estudo levantou inúmeras discussões sobre sua validade externa (dificuldade de generalizar os resultados desta pesquisa a outras populações), especialmente pela mistura heterogênea de lesões (incluindo MAVs de alto risco com MAVs de baixo risco) e das intervenções realizadas. Apesar de randomizado, o estudo sofreu viés de seleção forte, especialmente no recrutamento, pois muitos centros nos Estados Unidos, mesmo aceitando participar do estudo, alegaram falta de justificativa clínica por julgar que não havia dúvida o suficiente para *não tratar e sim randomizar* um número expressivo de doentes que tinham fatores de alto risco numa MAV não rota²⁵.

Em metanálise recentemente publicada pela Escola de Medicina de Harvard¹⁴, incluindo 3.923 doentes e 18.423 doentes-ano de seguimento, a taxa anual de hemorragia em MAVs não rotas foi de 2,2% (IC de 95% entre 1,7% e 2,7%) e, para MAVs rotas, foi de 4,5% (IC de 95% entre 3,7% e 5,5%). Estes números são altamente influenciados pelos fatores de risco que serão descritos a seguir, e podem ter mínimo significado para uma MAV em particular¹⁴.

3.3 Fisiopatologia

As MAVs podem fazer parte de uma síndrome neurológica em 2% dos casos. Neste grupo, estão incluídas a telangiectasia hemorrágica hereditária (doença de Osler-Weber-Rendu) e as síndromes metaméricas arteriovenosas cerebrofaciais²⁶. Nas MAVs esporádicas, as mais comuns, a hipótese etiopatogênica tradicional é baseada nas observações do desenvolvimento normal da circulação cerebral. Elas teriam sua origem durante o período de desenvolvimento intrauterino quando o embrião apresenta de 4 a 8cm de comprimento (aproximadamente, 10 a 14 semanas de gestação), quando os processos de vasculogênese e angiogênese estão em plena atividade²⁷.

No entanto, várias evidências têm desafiado este conceito tradicional, sugerindo que as MAVs, a exemplo das fístulas arteriovenosas durais, seriam lesões adquiridas:

- a idade média de detecção clínica obedece a uma curva normal de distribuição, com pico aos 40 anos⁷.
- exames de ultrassonografia pré-natal rotineiros, que detectam lesões presentes já ao nascimento (como a malformação aneurismal da veia de Galeno e as malformações sinusais durais com fístula arteriovenosas) não detectam MAVs encefálicas²⁸.
- nas duas últimas décadas, com o advento de imagens de ressonância de alta resolução, inúmeros relatos têm sido descritos de MAVs *de novo* (em doentes que não apresentavam esta lesão em imagens prévias)^{29,30}.
- MAVs podem ser desenvolvidas em modelos experimentais (camundongos adultos) sob certas condições³¹.

Tais evidências sugerem que as MAVs não são defeitos congênitos estáticos, mas que sofrem alterações vasculares ativas (angiogênese e remodelamento vascular) com potencial para surgimento ou crescimento pós-natal. O mecanismo exato incluiria:

- anormalidades nos grupos de genes reguladores (“*homeobox*”) envolvidos na angiogênese³²;
- anormalidades na sinalização celular (necessária para a regulação da organização de células, como as proteínas transmembrana *Notch-4*, que são receptores que promovem a expressão de marcadores moleculares arteriais e suprimem marcadores venosos; a atividade *Notch* no endotélio estaria aberrantemente aumentada nas MAVs³³;
- um fator, ou gatilho ambiental, que levaria a uma desorganização na proliferação vascular³⁴. A hipertensão venosa (que poderia ocorrer em área localizada de trombose microvascular como em um trauma craniano menor) poderia induzir a formação de MAVs por meio de vários mecanismos, a exemplo da fisiopatologia das fístulas arteriovenosas durais³⁵.

A patogênese da ruptura da MAV também não é claramente entendida, porém há estudos que apontam a inflamação como um dos principais fatores³⁶. Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único causariam uma modulação positiva (“*up-regulation*”) de citocinas inflamatórias, as quais induziriam a um aumento de expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, resultando em recrutamento de leucócitos. Estes, por sua vez, liberariam metaloproteinase matricial-9 (MMP-9), enzima da matriz extracelular que degrada colágeno tipo IV, estando implicada no remodelamento vascular, em circunstâncias normais e patológicas. O aumento desta enzima lesaria a parede vascular da MAV, causando ruptura³⁷.

A inibição da atividade de degradação vascular da MMP-9 é um dos potenciais alvos terapêuticos para prevenir hemorragias em MAVs. Hashimoto e colaboradores estudaram 14 doentes com MAV, e 10 receberam doxiciclina (antibiótico que reduz os níveis de MMP-9) dos quais 4 receberam placebo. Após a remoção cirúrgica das MAVs, observou-se uma redução dos níveis de MMP-9 nas peças ressecadas dos doentes que receberam doxiciclina^{38,39}.

O alto fluxo crônico produziria alterações estruturais secundárias nas artérias nutridoras e nas veias de drenagem, e estaria associado à formação de aneurismas arteriais e ectasias venosas. Os aneurismas estão presentes em 2,3% a 16,7% das

MAVs⁴⁰. Tais aneurismas podem ser proximais (artérias do polígono de Willis), distais ou nidais⁴¹. Aneurismas proximais podem ser detectados, mais facilmente, na angiografia diagnóstica de rotina, e têm maior incidência na população idosa e na circulação posterior⁴².

A detecção de aneurismas nidais, muitas vezes, depende de microcateterismo seletivo, e a incidência pode ser ainda maior que o descrito acima quando esta técnica é utilizada⁴³. Aneurismas nidais, para alguns autores, seriam aneurismas venosos, pois o nido consistiria de um enovelado de estruturas histopatologicamente mais relacionadas às veias^{43,44}. Para outros autores, aneurismas nidais seriam falsos aneurismas originados dos vasos displásicos que formam o nido, e representariam o exato local de sangramento de uma MAV^{45,46}.

As fístulas arteriovenosas, constituídas por conexões diretas entre artérias e veias (sem interposição nidal) podem estar presentes dentro da MAV. Microfístulas geralmente são identificadas somente na angiografia superseletiva (realizada com microcatéteres). A angioarquitetura do nido pode ser formada por uma rede plexiforme, por fístulas diretas entre artéria nutridora e veia de drenagem ou apresentar um padrão misto plexiforme e com fístulas⁴⁷.

Ectasias venosas são observadas nas MAVs com reduzida drenagem e são consideradas como fator de risco para hemorragia. Hemorragia ocorreria por ruptura de vasos nidais, mais frequentemente da veia de drenagem por aumento da pressão ou por trombose. Também ocorreria por ruptura de aneurismas associados⁴⁸.

O alto fluxo em MAVs de grande tamanho poderia gerar um fenômeno de “roubo de fluxo” arterial no tecido cerebral sadio vizinho, levando a déficit neurológico (motor, visual, cognitivo) sem evidência de sangramento⁴⁹. No entanto, este conceito não foi comprovado em medidas de pressão e fluxo intra-arterial⁵⁰.

3.4 Fatores de risco para hemorragia

As MAVs são lesões heterogêneas, com grande quantidade de fatores que podem influenciar o risco de hemorragia. Para identificar tais fatores, são importantes os estudos que usam análise multivariada para diferenciar entre aqueles que predizem risco de forma independente e outros que estão meramente associados ao verdadeiro

fator preditivo¹⁰. Por exemplo, acreditava-se que MAVs com nido pequeno teriam maior risco de sangramento⁵¹, no entanto, estudo prospectivo finlandês demonstrou que um nido maior é fator preditivo de hemorragias futuras⁵². Da mesma forma, como a hemorragia como forma de apresentação é mais frequente em crianças, acreditava-se que a idade precoce era um fator de risco para hemorragias subsequentes. Em um estudo extenso, foi demonstrado que o risco de hemorragia futura era menor em crianças que em adultos⁵³.

Os fatores de risco com significância estatística para hemorragia em uma MAV incluíam^{14,54}:

- Hemorragia como apresentação inicial: taxa anual de ressangramento entre 9,65% a 15,42%^{10,18,23}.
- Localização profunda da MAV (tálamo e núcleos da base) e as do tronco encefálico. Embora correspondam a 10% e 5% das MAV's, respectivamente, estas lesões têm uma história natural mais agressiva, manifestando-se como sangramento na ocasião do diagnóstico em 72% a 91% dos casos^{23,55}.
- Drenagem venosa profunda exclusiva, embora sejam necessários mais estudos, pois há uma coincidência entre esta característica e a localização profunda e a apresentação hemorrágica da MAV. O risco anual de sangramento quando coincidem drenagem venosa profunda e MAV de localização profunda é de 8%, e drenagem venosa profunda e hemorragia como apresentação inicial é de 11,4% ao ano^{10,52}.
- Aneurismas associados ocorrem em 2,3% a 16,7% das MAVs⁴⁰ e são considerados fatores de risco para hemorragia com *odds ratio* de 1,8 (95% intervalo de confiança de 1,6-2,0)¹⁴. Este risco seria maior em aneurismas de vasos nutridores distais ou intranidais. Aneurismas proximais não parecem ter relação com hemorragia pela MAV⁵⁶.

3.5 Diagnóstico

A tomografia computadorizada (TC) sem contraste diagnostica eficazmente sangramentos, porém tem pouca sensibilidade (50% a 77%) para detectar a MAV propriamente dita, podendo evidenciar calcificações e áreas hipodensas. Com o uso de contraste iodado, a MAV pode ser detectada por meio de um padrão serpiginoso de realce pelo contraste. A angiotomografia (Figura 1) pode fornecer informações tridimensionais em casos selecionados^{9,57}.

Figura 1 – Angiotomografia de MAV nos núcleos da base à esquerda.

A ressonância magnética (RM) é mais sensível, demonstrando “*flow voids*” (vazios de fluxo, indicando fluxo rápido ou invertido) e depósitos de hemossiderina nas imagens ponderadas em T1 e T2. Somente nos casos de pequenas malformações calcificadas, a TC se mostra superior à RM. A especificidade da RM pode ser afetada pela similaridade entre algumas neoplasias altamente vascularizadas (como, por exemplo, alguns glioblastomas) e as MAVs, especialmente se houver hemorragia desta com edema perilesional⁵⁷. A avaliação por RM é fundamental para determinar a topografia precisa e a relação da lesão com áreas eloquentes do parênquima encefálico⁵⁸.

Angiorressonância pode proporcionar informações como a natureza das artérias nutridoras e veias de drenagem. No entanto, apresenta limitações para avaliar o fluxo

e detalhes da anatomia venosa e arterial, e a presença de lesões associadas, como aneurismas intranidais⁵⁹.

A angiografia cerebral digital é o método mais preciso para delinear a angioarquitetura da MAV, fornecendo informações da hemodinâmica, incluindo velocidade do fluxo, dimensão do nido, suprimento arterial e drenagem venosa. A injeção superseletiva de aferentes da MAV, utilizando-se microcatéteres, revela mais informações, como a presença de aneurismas e fístulas arteriovenosas diretas dentro do nido⁶⁰.

Pollock *et al.*⁶¹, avaliando a acurácia das imagens por ressonância em comparação à angiografia após radiocirurgia para MAVs, compararam a visualização de *flow voids* na RM pré-radiocirurgia em 164 doentes com o pós-radiocirurgia, concluindo que a RM é um método não invasivo adequado para avaliar a resposta ao tratamento. A evidência de oclusão da MAV nas imagens de ressonância foi definida como a ausência de *flow-void* nas ponderações em densidade de prótons, T1 e T2. Assim, a imagem de ressonância é usada para determinar mais adequadamente o tempo ótimo para obter imagens de angiografia digital, que é considerada o padrão-ouro para a determinação da exclusão vascular (cura radioanatômica) da lesão⁶².

Para propósito do planejamento dos tratamentos, o cálculo do volume das MAVs é necessário, com uma margem de acurácia razoável. Diferentes fórmulas são usadas para calcular o volume da malformação, todas baseadas na dimensão linear triplanar. Brown⁶³ calcula o volume da MAV como uma esfera alongada:

$$\text{Volume} = 4/3 \pi (1/2 S)^3 + 1/4 \pi. S^2 X (L-S)$$

Nesta fórmula, S é o menor e L é o maior diâmetro da esfera.

O “método elipsoide” foi desenvolvido para calcular o volume baseado no conceito de que o elipsoide é, aproximadamente, a metade do volume do paralelepípedo (um poliedro de seis faces, que são paralelogramos em pares de planos paralelos). Medindo-se três diâmetros de uma dada lesão na fase arterial da angiografia, o paralelepípedo é construído, e seu volume, dividido por dois, é próximo do volume real da malformação⁵⁹.

Considerando A, B e C como os 3 diâmetros da MAV (largura, altura e profundidade), a fórmula do elipsoide é:

$$\text{Volume do elipsoide} = 4/3\pi \cdot [(A/2) \cdot (B/2) \cdot (C/2)]$$

Se admitirmos que $\pi = 3$, a fórmula se torna:

$$\text{Volume da MAV} = (A \cdot B \cdot C) / 2$$

Para efeitos práticos, o volume pode ser calculado, sem grande perda de acurácia, com esta última fórmula⁶⁴⁻⁶⁶. Assim, uma MAV de 2cm de diâmetro teria volume aproximado de 4cm³ e uma de 4,6cm teria, aproximadamente, 50cm³.

Os critérios angiográficos para definição da angioarquitetura das MAVs foram sistematizados no “*Reporting Terminology for Brain Arteriovenous Malformations Clinical and Radiological Features for Use in Clinical Trials*”, em que uma força-tarefa tentou uniformizar terminologias antes bastante confusas e heterogêneas⁴.

3.6 Tratamento: decisão e avaliação da resposta

Considerando-se a devastação neurológica por hemorragia intracraniana causada pela ruptura de uma MAV, o objetivo primário do tratamento é a completa remoção ou obliteração do nido⁶⁷, enquanto preservada a função e estrutura do tecido cerebral adjacente. O sucesso no tratamento destas malformações permanece um desafio, mesmo com o uso isolado ou combinado das terapias disponíveis: ressecção microcirúrgica, embolização e radiocirurgia^{68,69}.

O critério angiográfico usado para a resposta ao tratamento inclui 4 subgrupos^{4,70}:

1. Cura: nenhuma evidência de nido ou veia de drenagem.
2. Oclusão subtotal: nenhuma evidência de nido, mas com uma veia de drenagem visível, sugerindo a existência de *shunt* arteriovenoso.

3. Oclusão parcial: obliteração de 50 a 90% do nido.
4. Resposta mínima: redução do nido em 10 a 50% do volume inicial.

Os resultados do tratamento parcial de uma MAV são controversos na literatura porém a maioria dos autores considera que não previne o sangramento e pode ter efeitos piores que a história natural da doença^{71,72}. Raupp *et al.* demonstraram, em análise multivariada, que embolização menor que 2/3 não protegeria o paciente de sofrer ressangramento da MAV⁷².

Há risco de recorrência mesmo após controles angiográficos terem demonstrado total erradicação da MAV⁷³. Doentes mais jovens (abaixo de 18 anos) e a presença de drenagem venosa profunda parecem ser os principais fatores⁷⁴ associados à recorrência. Na população pediátrica, é postulado que vasos imaturos podem entrar em angiogênese ativa; foram demonstrados altos níveis locais de VEGF em doentes com recorrência de MAV⁷⁵.

O tratamento por ressecção microcirúrgica é o mais efetivo para eliminar, de imediato, o risco de hemorragia^{76,77}. Ele oferece eliminação imediata do risco hemorrágico, trata os sintomas de roubo vascular e, frequentemente, melhora o controle das crises convulsivas. No entanto, certas MAVs de grande dimensão, em regiões eloquentes ou profundas do cérebro, não são passíveis de microcirurgia devido a uma inaceitável taxa de morbimortalidade associada a este tipo de tratamento. Para tais lesões, as alternativas são embolização e/ou radiocirurgia⁷⁸.

3.6.1 Escalas

A decisão sobre qual conduta é a mais adequada para uma malformação arteriovenosa é, muitas vezes, complexa, pois inclui fatores como a hemorragia prévia (ou não), as características da MAV e do doente. Como a história natural desta doença ainda é, de certa forma, mal conhecida, a identificação de fatores preditivos e o desenvolvimento de escalas permitem uma análise de risco-benefício e a comparação dos resultados entre as possíveis formas de tratamento. Conforme Spetzler e Martin, a soma dos pontos dos critérios apresentados no Quadro 1 vai estratificar a MAV em

grau de 1 a 5. Este grau seria proporcional à dificuldade no tratamento cirúrgico da MAV¹.

Quadro 1 - Classificação de Spetzler-Martin (SM) das malformações arteriovenosas encefálicas (1986).

Critério	Característica	Pontos
Tamanho	< 3cm	1
	3 - 6cm	2
	> 6cm	3
Eloquência da área cerebral adjacente	Não eloquente	0
	Eloquente	1
Drenagem venosa	Apenas superficial	0
	Profunda	1

Nesta escala, são consideradas veias profundas aquelas que drenam para as veias cerebrais internas, veia basal de Rosenthal e para a veia cerebelar pré-central. Na fossa posterior, apenas as veias hemisféricas cerebelares que drenam diretamente para o seio reto, torcula ou seio transversal são consideradas como drenagem superficial (todas as demais são consideradas profundas)⁴.

São consideradas áreas cerebrais eloquentes: córtex primário sensitivo-motor, córtex da linguagem e córtex visual; hipotálamo, tálamo, cápsula interna, tronco encefálico, pedúnculos cerebelares e núcleos cerebelares profundos.

A classificação foi revista em 1988 por Oliveira², que subdividiu o grau III em:

- IIIA: MAV grau 3 pelo tamanho, maior que 3cm;
- IIIB: MAV grau 3 pela localização em área eloquente, com diâmetro menor que 3cm.

É geralmente aceito que doentes com MAVs graus I e II devem ser tratados com cirurgia, e os graus IV e V de forma multidisciplinar. As MAVs grau IIIA deveriam ser tratadas com embolização para reduzir o seu tamanho, sendo, então, tratadas, posteriormente, por cirurgia ou radiocirurgia. As MAVs IIIB deveriam ser tratadas com radiocirurgia⁷⁰.

A modificação introduzida por Spetzler e Ponce⁷⁹ não trouxe grandes alterações práticas ao combinar os graus I e II (Classe A), grau III (Classe B), e graus IV e V (Classe C).

Como a escala de Spetzler-Martin foi desenvolvida para prever o resultado do tratamento das MAVs pela cirurgia convencional, observou-se que nem todos os elementos da escala são preditivos de resultado final⁸⁰ e que não havia correlação com o tratamento radiocirúrgico, por não incluir fatores como locais específicos e a idade do doente^{70,81,82}.

Na tentativa de se prever o resultado da radiocirurgia para malformações arteriovenosas, Pollock e Flickinger, na Universidade de Pittsburgh, desenvolveram um escore em 2002⁸³ (modificado⁸⁴ em 2008), utilizando análise multivariada de fatores envolvidos no resultado do tratamento das MAVs irradiadas. Esta escala, conhecida como “*radiosurgery-based AVM score*” (RBAS), inclui a idade do doente (em anos), o volume da MAV (em centímetros cúbicos) e a topografia da lesão. Alguns estudos demonstraram que esta escala tem boa acurácia para prever resultado da radiocirurgia em MAVs⁸⁵⁻⁸⁷. Outros estudos demonstraram que não havia diferença entre esta escala e a escala Spetzler-Martin^{88,89}.

Com dados demográficos e dados da volumetria e localização da MAV conforme a ressonância magnética, as lesões são classificadas pela escala RBAS conforme o Quadro 2:

Quadro 2 - Classificação das malformações arteriovenosas encefálicas baseadas na radiocirurgia, de acordo com Pollock e Flickinger

Critério	Fator (multiplicar por)
Volume da MAV (ml)	0,1
Idade do doente (anos)	0,02
Topografia superficial	0
Topografia profunda (núcleos da base, tálamo ou tronco encefálico)	1

De acordo com estes critérios, calcula-se o grau da MAV conforme a equação:

$$\text{Grau RBAS} = 0,1. (\text{volume}) + 0,02. (\text{idade}) + 0,5. (\text{topografia})$$

De acordo com o resultado desta escala, as possibilidades de resultado satisfatório (oclusão da MAV sem novos déficits) seriam⁸⁴:

Grau < 1: 89%; entre 1,01 e 1,50: 70%; entre 1,51 e 2: 64%; maior que 2: 46%

3.6.2 Embolização

A embolização tem como objetivo a oclusão vascular da MAV, com preservação do aporte arterial e da drenagem venosa do parênquima cerebral normal circunjacente. Dependendo da angioarquitetura e da localização da lesão, o procedimento terapêutico endovascular inclui microcateterismo transarterial ou transvenoso superseletivo. Após o posicionamento do microcatéter em situação preferencialmente intranidal, o objetivo primário é a oclusão do nido ou de parte dele, e, de forma ideal, do início da vênula de drenagem e da arteríola nutridora⁹⁰. Tal oclusão é obtida com o uso de agentes embolizantes^{91,92}.

A busca pelo agente embolizante ideal é um desafio que persiste na neurorradiologia terapêutica^{91,93}. O primeiro relato de embolização de uma malformação arteriovenosa é de 1960, quando Luessenhop e Spence descreveram o uso de esferas embólicas de metilmetacrilato⁹⁴; a partir de então, uma variedade de partículas foi utilizada⁹⁵, que, embora efetivas em alguns casos, tinham baixo grau de oclusão e/ou alto grau de repermeabilização, passagem venosa indesejável ou oclusão proximal⁹⁶.

O advento dos líquidos embolizantes foi o que trouxe o maior avanço no tratamento endovascular das MAVs, pois se antes eram necessários cateteres no mínimo tão largos quanto as micropartículas, com os líquidos (desenvolvidos para se solidificar uma vez dentro do nido da MAV), tornou-se possível usar microcatéteres muito mais finos⁹¹.

A embolização com cianoacrilato, quando corretamente indicada e realizada, pode ser curativa, com o grau de oclusão permanente dos vasos embolizados e nido da MAV. Se a angiografia inicial após o tratamento indicar cura, isto, geralmente, se traduz em cura permanente. Entretanto, nas séries publicadas na literatura mais atual,

somente 10 a 51% dos doentes são passíveis de cura exclusivamente pelo método endovascular. Características angiográficas como múltiplos aportes arteriais e/ou com vasos de passagem (*“en passant”*), que irrigam também tecido cerebral normal, são uma das principais limitações do método⁹⁷.

Há evidências⁹⁸ de que a oclusão parcial de uma MAV por via endovascular poderia levar a um aumento indesejável da angiogênese, por meio de 3 mecanismos:

- 1) Hipóxia local causada pela oclusão de pequenos vasos e consequente liberação endotelial de fator de crescimento vascular (VEGF) e fator induzido pela hipóxia (HIF-1), que se difundiriam provocando brotamento (*“sprouting”*) de novos vasos.
- 2) Reação inflamatória aguda e crônica provocada pelos agentes embolizantes, com liberação de interleucina-6 (a principal citocina inflamatória, que também é angiogênica).
- 3) Aumento de fluxo com estresse vascular nos vasos vizinhos que não foram obliterados, o que também libera VEGF e induz a expressão de quinase do fígado fetal-1 (que é um receptor de VEGF) no endotélio⁹⁸.

A embolização prévia de uma MAV poderia reduzir os índices de cura na radiocirurgia⁹⁹⁻¹⁰¹. No entanto, não há estudo prospectivo ou randomizado que comprove tal afirmação e, na maioria dos estudos publicados, há limitações como forte viés de seleção ao indicar embolização seguida de radiocirurgia para os doentes com MAVs maiores e de angioarquitetura mais complexa¹⁰². O percentual de graus Spetzler-Martin III a V foi maior no grupo embolizado que no não embolizado no estudo de Andrade-Souza⁹⁹. O volume das MAVs no grupo embolizado era significativamente maior que no grupo não embolizado nos estudos de Xu¹⁰⁰ e Back¹⁰¹.

O uso de tântalo, material de alto número atômico ($Z=73$), usado para dar radiopacidade, causaria um efeito “escudo” em alguns compartimentos da MAV. Em estudo com um modelo experimental¹⁰³, tal efeito não causou redução significativa da dose entregue ao centro do modelo, pois seria compensado por efeito dispersivo e pelos múltiplos pontos de entrada inerentes ao próprio tratamento radiocirúrgico.

Além destes fatores, os efeitos benéficos da embolização na redução da incidência de complicações induzidas pela radiação e a redução do risco de hemorragia no período de latência após a radiocirurgia para que ocorra oclusão não foram estudados¹⁰⁰.

Nos casos de embolização como tratamento neoadjuvante (pré-radiocirurgia ou pré-cirurgia), as complicações parecem estar relacionadas à tentativa de embolização nidal¹⁰⁴. Fatores associados ou causais de tais complicações incluem microperfurações, alterações hemodinâmicas depois da embolização, oclusão venosa significativa, ruptura de aneurismas intranidais e estagnação venosa persistente intranidal¹⁰⁵.

A utilização da embolização exclusivamente para tratar pontos de fragilidade da MAV, como fístulas arteriovenosas, desde que feita com técnica que permita localizar a junção entre a artéria nutridora e o início do componente venoso (local da fístula), é segura. Como muitas vezes é necessário ocluir tal componente venoso, é preciso assegurar-se de que o nido apresenta outras vias de drenagem. Outras vezes, é necessário o uso de micromolas para reduzir o fluxo, evitando que o líquido embolizante migre para o sistema venoso distal, como veias cerebrais, seios durais ou mesmo, circulação pulmonar. A obliteração radiocirúrgica de componentes não nidais (não “plexiformes”) de uma malformação arteriovenosa é estatisticamente menor que a do nido, reforçando a indicação de embolização nestes casos^{81,104}.

A embolização de MAVs grandes (aquelas maiores que 10cm³), com o objetivo de reduzir o tamanho do nido a um volume adequado para a radiocirurgia, deveria ter como alvo os compartimentos da periferia da MAV^{78,102}, reduzindo o volume para um nido compacto. Deve-se evitar a estratégia endovascular usada para redução de fluxo, que é preconizado na embolização pré-operatória, pois a embolização difusa do nido dificulta o planejamento radioterápico ao dissociar o alvo em vários aglomerados irregulares^{82,99,106,107}.

3.6.3 Radiocirurgia

A radiocirurgia tem como objetivo a lesão por radiação de áreas precisamente limitadas do cérebro, geralmente em sessão única, mas podendo ser dividida em até 5 sessões. Em termos práticos, a grande maioria dos procedimentos radiocirúrgicos na atualidade é feita com fontes de fótons: com “*Gamma Knife*” ou com acelerador de partículas linear (LINAC)¹⁰⁸.

A “radiocirurgia estereotática” foi introduzida, conceitualmente, pelo neurocirurgião sueco Lars Leksell em 1951, inicialmente, para tratar distúrbios do movimento e dores crônicas com altas doses de energia provenientes de fótons, e culminando com a criação, em 1967, de um equipamento estereotático para administração de múltiplos focos de fontes de cobalto 60, a “*Gamma Knife*” (GK). Nas primeiras décadas de uso, a localização estereotática dependia do uso de atlas topográficos, pneumoencefalogramas ou angiografias cerebrais. O próprio Leksell foi um dos pioneiros no uso das informações espaciais da tomografia e ressonância, as quais deram novo e definitivo impulso para o método estereotático. Ao longo das últimas 6 décadas, este método tem se firmado como um tratamento adequado para MAVs, ou mesmo tem se mostrado como a única opção em alguns casos. Ela oferece uma alternativa minimamente invasiva à ressecção cirúrgica, especialmente nas lesões profundas ou situadas em áreas neurologicamente eloquentes^{109,110}.

Usando os mesmos princípios da GK, na década de 80, Betti *et al.*¹¹¹ foram os pioneiros no uso da radiocirurgia com acelerador linear (LINAC)¹¹², usando energia de micro-ondas para acelerar elétrons e fazê-los colidir com uma liga de metal pesado. Parte desta energia é convertida em fótons (idênticos aos usados na GK). Ao rodar o aparelho em diferentes ângulos, uma série de arcos convergentes é obtida, com distribuição de doses e resultados clínicos similares aos obtidos pelo GK¹¹³.

As alterações histopatológicas da radiocirurgia incluem, inicialmente, lesão endotelial, que induz a proliferação de células musculares lisas da íntima. Estas produzem matriz (colágeno tipo IV) extracelular, causando hiperplasia da íntima, estreitamento luminal progressivo e obliteração do nido da MAV. Esta degeneração celular e transformação hialina são semelhantes ao modelo de aterosclerose¹¹⁴. Fibrose na adventícia composta de colágeno tipo IV e células musculares lisas no entremeio

também foi detectada em modelos de “*rete mirabile*” suína submetidos à radiocirurgia¹¹⁵.

O objetivo da radiocirurgia é obliterar o nido da MAV, eliminando o risco de hemorragia futura. A obliteração completa do nido, geralmente, demora de 1 a 3 anos¹¹⁶⁻¹¹⁹. O risco de hemorragia durante este período longo de latência permanece inalterado em relação aos doentes não tratados¹¹⁹⁻¹²¹. Em outro estudo, a radiocirurgia reduziu significativamente o risco de hemorragia em doentes com MAV, mesmo antes de haver evidência de obliteração angiográfica¹²². Além disto, condições como necrose induzida pela radiação, edema e cistos cerebrais podem ocorrer de forma tardia⁸⁸.

A taxa de obliteração da MAV após radiocirurgia varia na literatura^{116-118,123-125} de 50 a 92%. Nos estudos com análise multivariada, o diâmetro/volume nidal, o número de veias de drenagem, a dose marginal, o grau Spetzler-Martin, a presença de vasos aferentes dilatados e o fluxo (presença de fístula rápida) tiveram alguma influência no resultado final^{123,125}.

Complicações induzidas pela radiação depois da radiocirurgia podem ocorrer de forma transitória em 5 a 11% dos doentes e resultar em déficit neurológico permanente em 1 a 3% dos casos⁸².

A confirmação por ressonância e angiografia de que uma MAV está obliterada por radiocirurgia pode não significar ausência definitiva de risco hemorrágico¹²⁶, especialmente em crianças¹²⁷. O possível mecanismo para explicar isto seria o espessamento precoce do endotélio em vasos nidais de pequeno calibre. Quando o fluxo sanguíneo cai a um nível abaixo do detectável pela angiografia, a MAV se torna invisível, embora ainda esteja histologicamente presente¹²².

Classicamente, a radiocirurgia tem sido aplicada¹²⁸ em lesões até 3cm em diâmetro ou menores que 10cm³. O risco-benefício da radiocirurgia para MAVs grandes tem sido tradicionalmente relatado como desfavorável, com baixos índices de obliteração e altos índices de complicações induzidas pela radiação¹²⁹. Considerando-se que o grau de obliteração é diretamente ligado à dose total de radiação usada, tratar MAVs de grande volume com doses tradicionalmente efetivas de radiação pode resultar em risco de efeitos radiológicos adversos no tecido cerebral adjacente¹³⁰.

Devido a estas limitações, algumas MAVs requerem radiocirurgia em cinco frações e/ou embolização prévia^{131,132}. Várias estratégias são descritas, geralmente

com radiocirurgia fracionada em intervalos de 6 a 9 meses e 3 a 4 anos para repetição de radiocirurgia, num esforço de se reduzir os efeitos deletérios da radiação e promover a obliteração da MAV¹³³.

A embolização seguida pela radiocirurgia é outra abordagem. O objetivo é realizar uma ou mais sessões de embolização não curativa para reduzir a dimensão da MAV, seguida de radiocirurgia para tratar o nido remanescente, permitindo o tratamento das MAVs que eram, inicialmente, muito volumosas para o tratamento radiocirúrgico isolado^{66,134,135}.

A delineação do nido de doentes com MAVs previamente embolizadas pode ser difícil. Uma possível razão seria porções do nido que permanecem espalhadas de entremeio ao volume original, mascaradas pelo novelo de Onyx (que causa forte artefato radiológico devido à presença de tântalo na sua composição) ou cianoacrilato^{106,134}. Novos agentes embolizantes líquidos, como o PHIL (*Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid*, ou líquido injetável precipitante hidrofóbico), estão sendo introduzidos, menos radiopacos, mas ainda com boa visualização radioscópica, com a proposta de redução de artefatos em exames de neuroimagem^{91,136}.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O estudo e seu termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Departamento de Radiologia e Oncologia do HCFMUSP, e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, número do Parecer 522.359 (Anexos A, B e C).

Estudo unicêntrico, de coorte longitudinal, fundamentado na observação retrospectiva de prontuários clínicos e arquivos digitais de imagens do Instituto de Radiologia (InRad) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e na aplicação de um protocolo prospectivo nos últimos três anos (Anexo D). O período de recrutamento foi de julho de 2008 a dezembro de 2012, possibilitando controles angiográficos (quando indicados) até dezembro de 2015.

4.2 Casuística

Os doentes foram admitidos e avaliados em reunião conjunta dos Serviços de Neurocirurgia, Neurorradiologia Terapêutica e Radioterapia do HCFMUSP. Os critérios para não indicar a remoção cirúrgica e indicação de radiocirurgia e/ou embolização foram avaliados caso a caso, respeitando-se a vontade do doente.

Todos os doentes incluídos neste estudo foram submetidos à avaliação clínica no Serviço de Radiocirurgia, com dados clínicos anotados em prontuário eletrônico ou manual posteriormente digitalizado.

Os prontuários com os dados clínicos, tratamentos e acompanhamentos ambulatoriais, assim como as imagens arquivadas no sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*), foram sequencialmente revisados, sendo preservado o sigilo das fontes de informação.

Foram considerados os dados demográficos, histórico clínico, alterações no exame neurológico e de neuroimagem, a natureza e os resultados dos tratamentos a que os doentes foram submetidos.

4.2.1 Critérios de inclusão

1. Doentes diagnosticados com malformação arteriovenosa encefálica (MAV), sob Código Internacional de Doenças (CID) Q 28.2, com os dados do protocolo (Anexo D).
2. Doentes submetidos à radiocirurgia estereotática antecedida ou não de embolização, com seguimento mínimo de 3 anos, ou que tenha sido investigado com RM com sugestão de oclusão antes do 3º ano e com angiografia demonstrando completa obliteração da MAV.

4.2.2 Critérios de exclusão

1. Doentes submetidos a tratamento neurocirúrgico da MAV.
2. Doentes sem exames de neuroimagem ou de má qualidade técnica impedindo a análise da hemodinâmica e angioarquitetura da MAV (exemplo: impossibilitando medições da drenagem venosa).
3. Doentes sem acompanhamento clínico e radiológico nos primeiros 3 anos após a realização da radiocirurgia.

4.2.3 Variáveis

4.2.3.1 Variáveis independentes

a) Dados clínicos e demográficos:

Foi realizada a coleta sistemática de dados dos prontuários dos doentes elegíveis: identificação, idade, sexo, exame neurológico inicial e final, daí inferindo-se a escala de Rankim modificada (Anexo E). A duração, em meses, dos últimos controles angiográficos (quando indicados) e ressonância magnética (em todos) foi registrada.

b) Dados da Malformação Arteriovenosa:

Conforme as imagens de ressonância, tomografia e angiografia, foram registrados o volume e a topografia da MAV, classificando-se em eloquente ou não eloquente separadamente.

Foram calculados os escores de Spetzler-Martin² e a escala modificada de Pollock-Flickinger⁸⁴ (RBAS, *Radiosurgery-Based AVM Scale*).

Características arteriais (número de artérias nutridoras, presença e tipo de aneurismas) e venosas (alteração restritiva ao fluxo sanguíneo venoso da malformação arteriovenosa, de acordo com parâmetros angiográficos: reduzido número de veias de drenagem, estenose venosa, dilatação venosa e drenagem venosa profunda exclusivamente) também foram anotadas.

4.2.3.2 Variáveis dependentes

A variável dependente primária foi considerada o resultado do tratamento conforme a cura angiográfica da MAV.

As variáveis dependentes secundárias foram: o surgimento de complicações hemorrágicas (averiguou-se a presença de sangramento recente com ponderação T2*

(T2 “estrela”)) ou isquêmicas após o tratamento radiocirúrgico e a alteração no exame neurológico conforme escala de Rankin modificada (Anexo E).

4.3 Definições

1. Definição de fístula arteriovenosa dentro de uma MAV¹⁰⁴:

- Artéria nutridora dilatada (diâmetro maior que o dobro de artérias suprimindo áreas correspondentes contralaterais) diretamente conectada a um componente venoso.
- Ausência de nido/componente plexiforme entre a artéria e a veia.
- Fístulas arteriovenosas durais ou fístulas arteriovenosas “piais” não relacionadas a MAVs não fazem parte desta definição.

2. Definição de artéria nutridora:

Estrutura que angiograficamente demonstra contribuição para o fluxo da MAV, conforme opacificação pelo contraste⁴.

3. Definição de aneurisma arterial relacionado à MAV:

Dilatações saculares de artérias aferentes à MAV, geralmente imputadas ao fluxo⁴. Podem ser *intranidais* (quando dentro ou contíguo ao nido), *proximais* e *distais*. Estes dois últimos termos se referem ao polígono de Willis: “proximal” inclui as artérias carótida interna, basilar e troncos das artérias cerebrais anterior, média ou posterior.

4. Definição de estenose venosa:

Estreitamento de veia de drenagem em dois planos angiográficos, com redução de diâmetro maior que 50%, quando comparada com o mesmo vaso após a saída da MAV^{125,137}.

5. Definição de ectasia venosa:

Aumento no diâmetro maior que duas vezes em uma veia de drenagem⁴ (Figura 2). Se não houver uniformidade no calibre venoso, o diâmetro da veia na sua saída do nido deve ser usado como referência.

Figura 2 – Ectasia venosa observada na angiotomografia (seta) (A) e angiografia cerebral digital (seta) (B).

6. Definição de sugestão de cura pela ressonância magnética: ausência de *flow-void* nas ponderações em densidade de prótons, T1 e T2⁶¹.

7. Definição de cura angiográfica e outros desfechos^{4,70}:

- **Cura:** completa ausência de vasos anormais formando nido, tempo circulatório normal e ausência de fístula arteriovenosa. A Figura 3 demonstra uma MAV parieto-occipital, com hemorragia prévia, tratada com radiocirurgia em 2012, com controle angiográfico em 2015 demonstrando cura.
- **Oclusão subtotal:** nenhuma evidência de nido, mas com uma veia de drenagem visível, sugerindo a existência de fístula arteriovenosa.
- **Oclusão parcial:** obliteração de 50 a 90% do nido.
- **Resposta mínima:** redução do nido em 10 a 50% do volume inicial.

Figura 3 – MAV parieto-occipital com antecedente hemorrágico (encefalomalácia – seta azul em A, e nido – seta vermelha em A e B). Submetida à radiocirurgia em 2012. RM (C) e angiografia de controle de 2015 (D) demonstram ausência de lesão.

8. Definição de alteração radiológica induzida pela radiação:

Surgimento de hipersinal em T2 e FLAIR transitório ou definitivo, sintomático ou assintomático. Lesões sintomáticas e definitivas, com impregnação pelo contraste paramagnético caracterizam a radionecrose⁸⁸.

9. Definição de resultado favorável do tratamento radiocirúrgico:

Oclusão angiográfica completa da MAV, ausência de alterações induzidas pela radiação sintomáticas e nenhuma hemorragia pós-tratamento¹³⁸.

4.4 Embolização

As embolizações foram realizadas sob anestesia geral, no Setor de Radiologia Intervencionista do Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Um neurorradiologista sênior sempre estava como responsável pelos procedimentos, que visaram à redução volumétrica da MAV, tipicamente para diâmetro menor que 3cm. Também foi objetivo da embolização a eliminação ou redução de anormalidades de maior fragilidade na MAV, como fístulas arteriovenosas diretas, e aneurismas arteriais e venosos.

A técnica de *Seldinger*¹³⁹ foi usada para cateterizar a artéria femoral direita. Um introdutor de diâmetro 6F ou 5F foi utilizado para dar passagem a cateteres 6F ou 5F que, auxiliados por guias hidrofílicos de 0,035 polegadas, foram posicionados nos vasos da região cervical (carótidas ou vertebrais). Séries angiográficas de confirmação foram efetuadas, permitindo estudar a melhor incidência e selecionar os pedículos mais propícios à embolização.

A seguir, microcatéteres de calibre 1.5F auxiliados por microguias navegaram, de forma coaxial, realizando cateterismo superseletivo de arteríolas aferentes da MAV. Quando adequadamente posicionados em artérias anormais (confirmado por microsséries angiográficas), os microcatéteres foram perfundidos com soro glicosado a 5% (para evitar a polimerização dentro desses) e, a seguir, foi por eles injetada solução de Lipiodol e n-butil-cianoacrilato (NBCA), em proporções variáveis com o fluxo e presença de fístula arteriovenosa rápida ou não. O Lipiodol, um contraste gorduroso à base de óleo de papoula, serve também para diluir o NBCA, aumentando ou diminuindo a velocidade de polimerização, conforme a rapidez do fluxo na MAV.

4.5 Radiocirurgia

Todos os pacientes foram submetidos à RM de 1,5T, realizada utilizando-se contraste paramagnético Gadolínio no volume de 10ml. A RM foi realizada na mesma semana, previamente ao dia da radiocirurgia.

Nos doentes tratados com dose única, foi usado o equipamento estereotático fixado ao segmento cefálico, possibilitando, desta forma, a localização dos alvos (MAVs) da radiocirurgia. Este procedimento foi realizado sob anestesia local nos adultos e sob anestesia geral nas crianças.

Já naqueles tratados com 5 frações, cerca de 1 semana antes do procedimento, foi realizada a confecção de máscara estereotática (fabricada em material termomoldável, ajustada individualmente para cada doente).

No dia anterior ao agendado para a radiocirurgia, a máscara foi colocada em banho em água a 70°C. Após secagem e esfriamento breve, com testagem para temperatura suportável pelo doente, foi posicionada, moldando-se delicadamente a máscara aos contornos do rosto. A moldagem da máscara foi feita no dia anterior para que houvesse secagem completa dessa.

Um localizador foi montado no sistema de máscara, servindo como referência para a aquisição de exames de angiografia e tomografia. Este localizador contém dois quadrados de cobre e define um preciso sistema tridimensional de coordenadas estereotáticas dentro do volume craniano do doente. Para a localização, foi necessário adquirir uma imagem sagital e uma coronal, com os dois quadrados de cobre do localizador completamente visíveis em ambas as imagens.

A seguir, os doentes foram submetidos à tomografia computadorizada do crânio, realizada em aparelho “*multislice*”, utilizando-se contraste iodado no volume de 1 ml/Kg.

Após a tomografia, foram submetidos à angiografia por subtração digital realizada em sala de hemodinâmica, com aparelho *Philips Integris*¹, com recursos de: fluoroscopia pulsada, imagens digitais, *roadmapping*, *pixel shift*, utilizando-se contraste iodado de baixa osmolaridade, em volume total aproximado de 100ml, injetado em bomba de infusão. As imagens da angiografia, adquiridas em 2D, foram adquiridas usando-se fiduciais de forma a permitir a transferência, e fusão com imagens de TC e RM, permitindo a delineação do nido (utilizando-se imagens dos três exames simultaneamente). Documentação foi registrada em arquivo digital (laudo e imagens).

¹ Philips Medical System, Best, The Netherlands

Enfim, todos os dados (TC, RM e angiografia) foram utilizados em programa de computador que permite fusão de imagens, assim como o delineamento dos órgãos de riscos. O planejamento da radiocirurgia foi feito usando-se um sistema de colimador com lâminas móveis, associado ao sistema de planejamento da BrainLab iPlan RT Image 4.1.1 e iPlan RT Dose 4.5.3 (Micro-Multileaf)². As doses foram determinadas com base no volume da MAV e em sua topografia, sempre tentando administrar dose de cerca de 20 Gy na periferia da lesão quando foi considerado seguro. Os doentes foram tratados na curva de isodose de 80% para isocentro único. Somente porções não embolizadas das MAVs foram consideradas como alvo para a radiocirurgia.

A radiocirurgia, propriamente dita, foi realizada finalmente em aparelho acelerador linear Varian³ de 6MV.

4.6 Análise estatística

As variáveis quantitativas contínuas foram analisadas descritivamente, com cálculos de média, desvio padrão e mediana.

Foi utilizado o teste t de Student para duas amostras independentes, possibilitando a comparação entre as médias dos grupos em estudo (como o volume nidal e a dose prescrita), consideradas gaussianas (normais) pelo Teorema do Limite Central.

O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis qualitativas ordinais (amostras com distribuição não normal, como número de vasos e escala RBAS), possibilitando comparar a mediana entre duas amostras independentes.

Para avaliar a associação das variáveis categóricas (como topografia, presença de fístula arteriovenosa) com o desfecho (cura), permitindo comparações entre proporções, foi utilizado o teste bivariado Qui-quadrado (χ^2).

Realizou-se o teste de Kaplan-Meier para verificar a diferença no tempo de cura entre os doentes agrupados de acordo com o tipo de intervenção (radiocirurgia isolada ou embolização seguida de radiocirurgia).

O nível de significância adotado foi de 5%.

² BrainLab, Munique, Alemanha

³ Varian, Inc., Palo Alto, Califórnia, EUA

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Dados clínicos, demográficos e radiológicos

Este estudo incluiu doentes tratados entre julho de 2008 e dezembro de 2012 (possibilitando controlos de 3 anos pós-tratamento até dezembro de 2015). Neste período, 61 pacientes com MAVs receberam tratamento por radiocirurgia. Foram excluídos 7 doentes que foram operados posteriormente (ressecção microcirúrgica da lesão) e 7 doentes sem qualquer dado de acompanhamento pós-radiocirurgia.

Este estudo, portanto, inclui 47 doentes submetidos à radiocirurgia: 29 homens (61,7%) e 18 mulheres (38,3%). A média de idade foi 29,1 anos, a máxima, 70, e a mínima 7 anos, sendo a mediana 26 e o desvio padrão 15,1).

Quanto às condições clínicas iniciais, os doentes foram classificados de acordo com a escala de Rankin modificada (MRS, Anexo E). A apresentação radiológica da MAV permitiu a classificação nas escalas RBAS e Spetzler-Martin modificada (ambas discutidas na revisão de literatura).

A Tabela 1 resume os dados demográficos, quadro clínico inicial e características radiológicas da casuística.

Tabela 1 – Características dos doentes em relação a idade, sexo, volume (em ml), topografia nidal, escala RBAS, apresentação inicial, graus SM e mRS pré-radiocirurgia.

Doente (RGHC)	Idade	Sexo	Volume do nido	Topografia	RBAS	Apresentação	SM	mRS
13738964I	50	M	4,9	Frontal	1,49	Cefaleia	2	1
2244668H	30	M	13,5	Tálamo	2,45	Hemorragia	4	3
13743189E	40	M	6,4	Occipital	1,44	Hemorragia	4	2
3286209J	26	F	0,5	Temporal	0,57	Hemorragia	3B	1
3097100D	30	M	14,6	Parietal	2,06	Convulsão	4	1
88502975E	12	M	8,8	Tálamo	1,62	Hemorragia	4	2
5276451G	35	M	3,8	Tálamo	1,58	Hipoestesia	3B	1

continua

continuação

Doente (RGHC)	Idade	Sexo	Volume do nido	Topografia	RBAS	Apresentação	SM	mRS
13848574I	22	M	2,1	Temporal	0,65	Hemorragia	3B	1
3354606C	19	M	1,9	Periventricular	0,57	Hemorragia	3B	2
13777648F	46	M	3,3	Mesencéfalo	1,75	Hemorragia	3B	0
77079905C	30	F	0,6	Corpo caloso	0,66	Hemorragia	3A	2
55430505J	21	M	1,1	Tálamo	1,03	Hemorragia	3B	0
13851011B	16	F	17,2	Corpo caloso	2,04	Hemorragia	3A	0
13797863E	33	F	4,1	Frontal	1,07	Convulsão	2	0
55417544I	39	M	7,2	Frontal	1,50	Hemorragia	3B	2
55425999J	14	M	20,7	Corpo caloso	2,35	Conv/cef	5	0
55720016K	34	F	3,8	Temporal	1,06	Hemorragia	3A	0
88503129J	7	M	3,6	Periventricular	0,50	Hemorragia	2	0
88503168J	70	F	0,2	NNBB	1,92	Hemorragia	3B	3
13894594D	18	F	0,7	Mesencéfalo	0,93	Hemorragia	3B	2
13858924B	55	F	2,6	Frontal	1,36	Hemorragia	3A	2
88503251E	27	F	9,5	Frontal	1,49	Hemorragia	3A	0
13765550G	14	M	3,4	Periventricular	0,62	Hemorragia	3B	0
13894187I	8	M	0,5	Occipital	0,21	Hemorragia	2	0
88504441F	63	M	1,8	Mesencéfalo	1,94	Hemorragia	3B	3
13875053	16	M	3,0	Tálamo	1,12	Cefaleia	4	0
88506227	9	M	3,9	Temporal	0,57	Hemiparesia	3B	2
13943911J	47	F	2,4	NNBB	1,68	Hemorragia	3B	2
77105205I	24	M	7,5	Frontal	1,23	Convulsão	5	1
13955777K	28	M	8,2	Frontal	1,38	Convulsão	4	0
13686784I	34	F	8,5	Cerebelo	1,53	Cefaleia	2	0
88506664	45	F	8,0	Frontal	1,70	Hemorragia	3A	2
88506424J	16	F	1,2	Frontal	0,44	Hemorragia	2	2
88506478B	25	F	1,1	Parietal	0,61	Conv/cef	2	0
13853078K	15	F	3,4	Temporal	0,64	Conv/cef	4	0
13974478D	26	M	1,2	Temporal	0,64	Hemorragia	3B	2
88506652	25	M	0,5	Tálamo	1,05	Hemorragia	3B	2
13792892	13	M	0,7	Tálamo	0,83	Hemorragia	3B	1
13986381G	16	M	0,5	NNBB	0,87	Hemorragia	3A	1
13965625	24	M	1,2	Parietal	0,60	Cefaleia	3B	0
13732630	61	M	1,1	Occipital	1,33	Hemorragia	3B	1

continua

								conclusão
Doente (RGHC)	Idade	Sexo	Volume do nido	Topografia	RBAS	Apresentação	SM	mRS
13995171	50	M	3,4	Cerebelo	1,34	Hemorragia	2	3
88506690	34	F	7,5	Parietal	1,43	Hemorragia	3A	0
13916458	20	F	1,8	Parietal	0,58	Hemorragia	2	0
88506627	24	F	2,4	Frontal	0,72	Hemorragia	3B	0
88506651G	27	M	1,3	Temporal	0,67	Cefaleia	2	0
5292142G	34	M	1,5	Parietal	0,83	Hipoestesia	2	1

Conv/cef: crises epiléticas e cefaleia

mRS: escala de Rankim modificada¹⁴⁰

NNBB: núcleos da base

RBAS: escala de Pollock-Flickinger (“Radiosurgery-based AVM Score”)⁸⁴

RGHC: Número do prontuário do doente no Hospital das Clínicas da FMUSP.

SM: escala Spetzler-Martin modificada²

Quanto à topografia, 10 MAVs eram do lobo frontal (21,3%), 7 (14,8%) eram do lobo temporal, 7 (14,8%) eram talâmicas, e 6 (12,8%) eram parietais. As demais localizações estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição das MAVs de acordo com a topografia em 47 doentes.

Topografia da MAV	N	%
Frontal	10	21,3
Tálamo	7	14,8
Temporal	7	14,8
Parietal	6	12,8
Occipital	3	6,4
Núcleos da base	3	6,4
Tronco encefálico	3	6,4
Periventricular	3	6,4
Corpo caloso	3	6,4
Cerebelo	2	4,3
Total	47	100

Os doentes foram classificados de acordo com a escala de Spetzler-Martin modificada por Oliveira², que avalia o prognóstico cirúrgico das MAV, e os graus variaram de II a V (Tabela 3). Nenhum doente com MAV grau I foi tratado por radiocirurgia e/ou embolização. A maioria dos doentes tratados (57,45%) era de MAV grau III.

Tabela 3 – Distribuição das MAVs de acordo com a escala de Spetzler-Martin modificada por Oliveira em 47 doentes.

Escore Spetzler-Martin- Oliveira	N	%
II	11	23,40
III A	8	17,02
III B	19	40,43
IV	7	14,89
V	2	4,26
Total	47	100

A sintomatologia inicial predominante foi cefaleia e déficit neurológico focal, além de crises epiléticas. A Tabela 4 resume os sintomas e sinais nos 47 doentes.

Tabela 4 – Frequência absoluta e relativa da sintomatologia inicial em 47 doentes.

Sintomatologia	N	%
Cefaleia	13	27,66
Hemiparesia	13	27,66
Crises epiléticas	7	14,89
Crises epiléticas e cefaleia	5	10,64
Hemianopsia	2	4,26
Hemi-hipoestesia	2	4,26
Síncope	2	4,26
Paralisia de nervo craniano	1	2,13
Afasia e hemiparesia	1	2,13
Ataxia e cefaleia	1	2,13
Total	47	100

Acidente cerebrovascular hemorrágico (hematoma intraparenquimatoso, hemorragia subaracnoidea e/ou intraventricular) foi o evento clínico inicial em 32 MAVs (68,1%). A segunda forma de apresentação mais comum foi a cefaleia isolada (10,64%). As demais estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à apresentação hemorrágica e demais formas de apresentação clínica.

Apresentação Clínica	n	%
Hemorragia	32	68,09
Cefaleia	5	10,64
Convulsão	4	8,51
Convulsão e Cefaleia	3	6,38
Hemi-hipoestesia	2	4,26
Hemiparesia	1	2,13
Total	47	100

O seguimento por ressonância magnética foi realizado regularmente nos 47 doentes. O seguimento mínimo foi de 24 meses, o máximo de 72 meses, a média de 36,1 meses e a mediana de 36 meses. Em 22 doentes (46,81%), a RM foi sugestiva de cura.

Após a RM ser sugestiva de oclusão da MAV, os doentes foram submetidos à angiografia cerebral digital de controle. Em 17 casos (36%), foi solicitada angiografia devido à RM demonstrar apenas resíduo da MAV. Destes, em somente 1 caso, a angiografia demonstrou oclusão angiográfica da MAV.

Oclusão angiográfica da MAV foi observada em 23 pacientes (48,94%); outros resultados angiográficos estão demonstrados na Tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto aos achados angiográficos na última angiografia de controle (n=47).

Angiografia de controle	n	%
Oclusão total	23	48,94
Oclusão parcial	8	17,02
Oclusão subtotal	3	6,38
Resposta mínima	5	10,64
Sem angiografia de controle	8	17,02
Total	47	100

5.2 Angioarquitetura da MAV e ocorrências de hemorragias

Além do nido propriamente dito, foram observadas outras alterações associadas à MAV, sendo a fístula arteriovenosa a mais frequente, ocorrendo em 24 doentes (51,1%), de forma isolada ou associada a outras alterações (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à presença de alterações vasculares associadas à MAV (n=47).

Alteração vascular	n	%
Fístula arteriovenosa	24	51,1
Estenose venosa	10	21,3
Ectasia venosa	12	25,5
Aneurisma nidal	2	4,2
Aneurisma proximal	1	2,1

Doentes com MAVs com apresentação hemorrágica portavam fístulas arteriovenosas em 62,5% dos casos. As MAVs com alterações venosas – ectasia ou estenose – apresentaram-se como hemorragia, respectivamente, em 83,3 e 90% dos casos. Todos os doentes com aneurismas arteriais sofreram hemorragia intracraniana (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à presença de alterações vasculares associadas à MAV e à ocorrência ou não de hemorragia como quadro clínico inicial (n=47).

Alteração	n	Hemorrágica (n)	%	Não hemorrágica (n)	%
Fístula arteriovenosa	24	15	62,5	9	37,5
Ectasia venosa	12	10	83,3	2	16,6
Estenose venosa	10	9	90,0	1	10,0
Aneurisma nidal	2	2	100,0	0	0
Aneurisma proximal	1	1	100,0	0	0

A hemorragia intracraniana foi a apresentação exclusiva em todas as MAVs de localização em lobo occipital, núcleos da base, tronco encefálico e periventriculares.

A localização no lobo parietal esteve menos associada à apresentação hemorrágica, conforme a Tabela 9.

Tabela 9 – Distribuição absoluta (n) e relativa (%) dos doentes conforme topografia da MAV e ocorrência ou não de hemorragia como forma de apresentação.

Topografia da MAV	n (%)	Hemorrágica (n)	%	Não hemorrágica (n)	%
Temporal	7 (14,8)	4	57,1	3	42,8
Tálamo	7 (14,8)	5	71,4	2	28,5
Parietal	6 (12,8)	2	33,3	4	66,6
Frontal	6 (12,8)	4	66,6	2	33,3
Frontoparietal	4 (8,5)	3	75,0	1	25,0
Occipital	3 (6,4)	3	100,0	0	0
Núcleos da base	3 (6,4)	3	100,0	0	0
Tronco encefálico	3 (6,4)	3	100,0	0	0
Periventricular	3 (6,4)	3	100,0	0	0
Corpo caloso	3 (6,4)	2	66,6	1	33,3
Cerebelo	2 (4,3)	1	50,0	1	50,0
Total	47 (100)	33		14	

5.3 Resultados da embolização

Foram embolizados antes da radiocirurgia 26 doentes (55,3%), com uma ou mais sessões em dias separados, num total de 62 embolizações. Não foram embolizados 21 doentes (44,7%), conforme a H0.

Tabela 10 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto a sessões de embolização a que foram submetidos (n=47).

Sessões de embolização	N	%
0	21	44,68
1	6	12,77
2	8	17,02
3	10	21,28
5	2	4,26
Total	47	100

A embolização foi eficaz em reduzir o tamanho da MAV em 23 (88,5%) de 26 doentes embolizados. A redução do tamanho foi de 1 a 2 centímetros, conforme a Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à redução ou não de diâmetro da MAV após a embolização (n=26).

Escore Spetzler-Martin-Oliveira pré-embolização	Redução no diâmetro (em centímetros) após uma ou mais sessões de embolização			
		0	1	2
	n	n (%)	n (%)	n(%)
II	6	3 (50,0)	3 (50,0)	0
IIIA	11	0	3 (27,3)	8 (72,7)
IIIB	7	0	6 (85,7)	1 (14,3)
IV	1	0	0	1 (100)
V	1	0	1 (100)	0
Total	26	3	13	10

Todos os aneurismas intranidais foram embolizados. Fístulas arteriovenosas foram reduzidas e, em casos nos quais havia risco de penetração significativa de material embólico no sistema venoso (quando a drenagem venosa da MAV aparece quase simultaneamente à opacificação arterial), foram deixadas inalteradas.

Complicações clínicas atribuídas à embolização estão descritas na Tabela 12. Tais complicações foram clinicamente significativas nos 2 casos de hemiparesia e em 2 dos casos de hemorragia (acréscimo de 2 ou mais pontos na escala de Rankim modificada).

Tabela 12 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à ocorrência de complicações após a embolização (n=26).

Sessões de embolização	Complicações	
	Hemorragia	Hemiparesia
	n (%)	n (%)
1	0	0
2	2 (7,7)	1 (3,8)
3	1 (3,8)	1 (3,8)
4	0	0
5	0	0
Total	3 (11,5)	2 (7,7)

5.4 Resultados da radiocirurgia

5.4.1 Oclusão angiográfica da MAV

Do total de 47 doentes submetidos à radiocirurgia, 35 (74,47%) foram submetidos à dose única e 12 (25,53%) tiveram fracionamento da dose total em 5 dias consecutivos.

O acompanhamento clínico-radiológico máximo foi de 72 meses (mediana 39 meses). O tempo médio de acompanhamento entre a realização da radiocirurgia e a angiografia cerebral que demonstrou cura da MAV foi de 31,45 meses (tempo mínimo de 24 meses, máximo de 40 meses, com mediana de 30 meses).

A oclusão da MAV foi obtida em 23 doentes (48,94%). Para os 26 doentes cujas MAVs foram tratadas com embolização e radiocirurgia, a taxa de oclusão foi de 46,15% (12 doentes curados). Para os 21 doentes com MAVs tratados somente com radiocirurgia, a taxa de oclusão foi de 52,38% (11 doentes curados). Não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,772$).

O Gráfico 1 demonstra a oclusão da MAV ao longo do tempo, comparando os dois grupos (radiocirurgia com e sem embolização).

Gráfico 1 - Curva de Kaplan-Meier do grau de oclusão angiográfica da MAV em função do tempo para doentes submetidos à embolização e radiocirurgia (verde), e somente radiocirurgia (azul) n=47.

Todas as MAVs dadas como curadas pela ressonância magnética foram submetidas à angiografia cerebral, que confirmou a oclusão. O tempo médio entre a radiocirurgia e a angiografia indicativa de oclusão foi de 36,04 meses (tempo mínimo de 26, máximo de 48 meses e mediana de 37 meses).

A análise univariada de todos os doentes do estudo demonstrou que o volume do nido ($p<0,001$), a ausência de fístula arteriovenosa no momento da radiocirurgia ($p=0,001$), a dose prescrita ($p=0,001$) e menor grau na escala RBAS ($p=0,047$) tiveram associação significativa com a oclusão da MAV. A Figura 4 ilustra caso de doente com MAV parietal posterior esquerda, de apresentação hemorrágica, com RBAS de 0,83. Cura foi obtida 3 anos depois de 1 sessão de embolização seguida de radiocirurgia (1800Gy).

Figura 4 – MAV parietal posterior esquerda (seta) tratada com embolização e radiocirurgia em 2012 (A) com angiografia de 2015 demonstrando cura (B).

Em relação à cura, não houve diferença entre MAVs de topografia superficial e profunda, apresentação hemorrágica ou não, restrição à drenagem venosa ou não, drenagem venosa profunda ou superficial, presença de ectasia venosa ou não e embolização prévia ou não (conforme teste do Qui Quadrado).

Não houve diferença entre as medianas do número de artérias dos grupos de doentes com e sem cura angiográfica ($p=0,35$), conforme o teste de Mann-Whitney. Igualmente, não houve diferença entre o número de veias dos grupos de doentes com e sem cura angiográfica ($p=0,20$), mesmo teste.

A análise univariada dos fatores que podem ter contribuído para a oclusão angiográfica das MAVs está descrita na Tabela 13.

Tabela 13 – Distribuição dos doentes em números absolutos (n), quanto à média, desvio padrão (dp), mediana do volume nidal, topografia, escala RBAS, apresentação hemorrágica, número de artérias nutridoras, presença ou não de fístula arteriovenosa, número de veias de drenagem, presença de restrição à drenagem venosa, drenagem venosa profunda, ectasia venosa, embolização prévia e dose prescrita, de acordo com a oclusão ou não da MAV.

Variável	Cura	n	Média	dp	Mediana	p
volume nidal	Sim	23	2,66	2,22	1,80	<0,001 [‡]
	Não	24	6,08	5,66	3,65	
topografia (superficial x profunda)	Sim	23				0,772 [‡]
	Não	24				
escala RBAS	Sim	23	1,00	0,46	0,83	0,047 [†]
	Não	24	1,31	0,59	1,37	
apresentação hemorrágica	Sim	23				0,680 [‡]
	Não	24				
número de artérias nutridoras	Sim	23	2,52	0,59	3,00	0,350 [†]
	Não	24	2,66	0,70	3,00	
fístula arteriovenosa (ausência x presença)	Sim	23				0,001 [‡]
	Não	24				
número de veias de drenagem	Sim	23	1,65	0,64	2,00	0,205 [†]
	Não	24	1,96	0,75	2,00	
presença de restrição à drenagem venosa	Sim	23				0,723 [‡]
	Não	24				
presença de drenagem venosa profunda	Sim	23				0,227 [‡]
	Não	24				
presença de ectasia venosa	sim	23				0,932 [‡]
	não	24				
embolização prévia	sim	23				0,772 [‡]
	não	24				
dose prescrita cGy	sim	23	2,20	4,44	2,00	0,001 [‡]
	não	24	1,80	6,34	1,80	

[‡] teste t de Student; [†] teste Mann-Whitney; [‡] teste χ^2

O menor volume nidal teve associação com a oclusão angiográfica da MAV (p < 0,001), como demonstra o Gráfico 2.

Gráfico 2 - *Box-plot* demonstrando as diferenças de volume nidal entre os doentes com oclusão angiográfica das MAVs.

Houve diferença significativa ($p=0,047$) entre as medianas do grau na escala RBAS dos grupos de doentes com e sem cura angiográfica: quanto menor o valor, maior a possibilidade de cura, demonstrado no Gráfico 3.

Gráfico 3 - *Box-plot* demonstrando as diferenças de grau na escala RBAS entre os doentes com oclusão angiográfica das MAVs.

5.4.2 Resultado favorável do tratamento radiocirúrgico

O resultado favorável (definido como oclusão angiográfica da MAV sem o surgimento de alterações induzidas pela radiação sintomáticas e nenhuma hemorragia pós-tratamento)¹²⁹ do tratamento radiocirúrgico foi obtido em 19 doentes (40,4%).

Complicações clínicas atribuídas à radiocirurgia ocorreram em 4 do total de 47 doentes irradiados, conforme a Tabela 14. Os dois casos de hemorragia foram clinicamente importantes (piora maior ou igual a 2 pontos na MRS), mas não exigiram tratamento cirúrgico para drenagem de hematoma. Igualmente, os dois casos de radionecrose (estando um deles exposto na Figura 5) tiveram aumento de 2 pontos na MRS, e foram conduzidos com corticoterapia, com estabilização do quadro.

Tabela 14 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto à ocorrência de complicações após a radiocirurgia (n=47).

Complicação da radiocirurgia	n	%
Hemorragia intracraniana	2	4,3
Radionecrose sintomática	2	4,3
Total	4	8,5

Os dois casos de hemorragia intracraniana pós-radioterapia merecem detalhamento:

- Um dos doentes havia sido submetido a duas sessões de embolização prévia (MAV talâmica de apresentação hemorrágica, com volume nidal de 13,5cm³ e RBAS de 2,45, presença de FAV intranidal persistente após embolização).
- O segundo foi tratado somente com radiocirurgia. MAV frontoparietal, volume nidal de 7,5cm³ e RBAS 1,23, apresentação inicial com crises epiléticas.

Os dois casos de radionecrose:

- Um dos doentes (Figura 5) portava uma MAV fronto-parietal, volume nidal 14,6cm³ e RBAS 2,06. Apresentação inicial com crises epiléticas. Não embolizado previamente. A última ressonância mostrou redução do nido para 2cm³.
- O segundo doente apresentava MAV talâmica (volume 3,8cm³ e RBAS 1,58), apresentação clínica com hemi-hipoestesia (sem sangramento), submetido a 3 sessões de embolização. Apesar do aumento de 2 pontos na mRS, obteve cura angiográfica em 40 semanas.

5A

5B

Figura 5 – Radionecrose - Área de alteração de sinal em T2 (seta em A) circundando o nido da MAV, na região perirrolândica direita, com realce nidal visível (seta em B). Notam-se múltiplos focos de hipossinal em T2 sugestivos de hemossiderina (A).

A Tabela 15 mostra a distribuição quanto à presença de fístula arteriovenosa dentro do nido da MAV e resultado favorável. A Figura 6 demonstra caso de paciente com componente macrofistular, irradiado em 2008, que apresentou sangramento clinicamente significativo em 2011.

Tabela 15 – Distribuição dos doentes em números absolutos quanto à presença de fístula e à obtenção de resultado favorável ou não após radiocirurgia (n=47).

Presença de FAV	Resultado desfavorável	Resultado favorável	Total
Não	10	13	23
Sim	18	6	24
Total	28	19	47

p=0,051

6A

6B

Figura 6 – MAV com componente macrofistular (seta), submetida a 2 sessões de embolização. Submetida à radiocirurgia (A) ainda com componente fistular visível, apresentou hemorragia intracraniana (B) 38 meses depois.

A apresentação hemorrágica da MAV ocorreu em 32 doentes. Não houve correlação estatística com o resultado favorável (p=0,558), conforme a Tabela 16.

Tabela 16 – Distribuição dos doentes em números absolutos quanto à apresentação hemorrágica da MAV e à obtenção de resultado favorável ou não após radiocirurgia (n=47).

Apresentação Hemorrágica	Resultado desfavorável	Resultado favorável	Total
Não	8	7	15
Sim	20	12	32
Total	28	19	47

p=0,558

Aplicando-se um número de corte (“*cut-off*”) igual ou menor que 1 para o grau na escala RBAS, não houve associação com resultado favorável ($p=0,172$), conforme Tabela 17.

Tabela 17 – Distribuição dos doentes em números absolutos quanto à escala RBAS e à obtenção de resultado favorável ou não após radiocirurgia (n=47).

RBAS menor que 1	Resultado desfavorável	Resultado favorável	Total
Não	19	8	27
Sim	9	11	20
Total	28	19	47

$p=0,172$

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Seleção de doentes, indicações e seguimento pós-tratamento

As MAVs são lesões extremamente heterogêneas, com angioarquitetura e hemodinâmica variáveis entre diferentes doentes e modificáveis ao longo do tempo. A terapia combinada que inclui embolização seguida de radiocirurgia é uma metodologia minimamente invasiva para MAVs de difícil tratamento devido à profundidade da lesão, à complexidade morfológica e ao alto risco de lesão neurológica definitiva com a microcirurgia¹¹⁹.

Na nossa casuística, o volume médio nidai foi 4,40ml (variando entre 0,24 e 20,70ml). O grau na “classificação das malformações arteriovenosas encefálicas baseadas na radiocirurgia” (RBAS) médio foi de 1,16 (variando de 0,21 a 2,45), com moda de 0,57 e mediana de 1,07 (Tabela 1).

Na literatura atual, há tendência a irradiar MAVs de grandes volumes ($> 10\text{cm}^3$), seja fracionando-se a dose (radiocirurgia hipofracionada ou repetindo-se o tratamento após determinado intervalo de tempo), seja tratando-se diferentes porções geométricas em várias sessões, até atingir o volume total da lesão. Tanto o fracionamento da dose quanto o fracionamento de volume visam reduzir as alterações radiológicas induzidas pela radiação^{125,129,141,142}.

Nos nossos resultados, a topografia das MAVs (Tabela 2), assim como a indicação de tratamento com base na escala de Spetzler-Martin, refletiu o que está na literatura^{70, 143}: 58% dos doentes eram de MAV grau 3 (Tabela 3). O mesmo ocorreu com a sintomatologia predominante, sendo mais frequente a tríade cefaleia, a convulsão e o déficit focal¹⁰ (Tabela 4).

No nosso estudo, acidente cerebrovascular hemorrágico (hematoma intraparenquimatoso ou hemorragia subaracnóidea) foi o evento clínico inicial em 32 MAVs (68,1%), conforme a Tabela 5. Portanto, foram tratadas 15 (31,9%) MAVs não rotas.

Os critérios para se indicar ou não a intervenção terapêutica das MAVs não rotas não estão totalmente elucidados na literatura^{24,25,144}, havendo forte tendência ao tratamento conservador na ausência de evidência de hemorragia. O único estudo randomizado realizado até nossos dias²⁴ demonstrou que o desfecho primário, definido como acidente cerebrovascular sintomático ou morte, foi observado em 10% dos doentes submetidos a tratamento clínico comparado com 31% dos submetidos a tratamento intervencionista (microcirurgia, radiocirurgia ou embolização, isoladamente ou combinados entre si) ($p < 0,0001$).

Na nossa casuística, após a RM ser sugestiva de oclusão da MAV, os doentes foram submetidos à angiografia cerebral digital de controle, conforme a Tabela 6. No entanto, em 17 casos (36%), foi solicitada angiografia de controle antes da RM sugerir cura, devido ao tempo maior que 36 meses após o tratamento radiocirúrgico. Somente em um destes doentes (nos quais a RM não indicava cura) o achado angiográfico foi de cura da MAV.

Em estudo de 140 doentes⁵⁴, a ressonância magnética diagnosticou corretamente 100% dos doentes que tinham oclusão total na angiografia. A sensibilidade da RM parece estar relacionada ao volume da MAV¹⁴⁵: volumes acima de $2,8\text{cm}^3$ foram o ponto de corte acima do qual a acurácia para prever oclusão é superior a 90%. Apesar do uso de meio de contraste não iônico, realização do exame em centros de alto volume¹⁴⁶ e equipamentos mais sofisticados, a angiografia cerebral ainda apresenta uma incidência de 0,3 a 5,7% de complicações neurológicas¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Rotineiramente, o controle pós-tratamento com angiografia por subtração digital em todos os doentes é desnecessário porque o valor preditivo negativo da ressonância magnética pós-radiocirurgia é elevado ($> 90\%$)⁶². A evidência de oclusão da MAV nas imagens de ressonância foi definida como a ausência de “*flow-void*” (vazio de fluxo) nas ponderações em densidade de prótons, T1 e T2. Não foi levada em conta a captação de contraste perinidal, pois isto pode não representar vasos residuais, mas quebra localizada da barreira hematoencefálica causada pela radiocirurgia¹⁵⁰.

6.2 Alterações na angioarquitetura e nos resultados

No nosso estudo, as alterações vasculares associadas à MAV encontradas foram, por ordem de frequência, a fístula arteriovenosa intranidal em 51,1% dos casos, a ectasia venosa em 25,5%, estenose venosa em 21,3% e aneurismas em 6,3% dos pacientes. No caso da estenose venosa, 90% dos casos em que ela estava presente tiveram apresentação hemorrágica; todos os casos de MAV com aneurisma associado, sejam nidais sejam proximais, tiveram hemorragia como quadro inicial (Tabelas 7 e 8). Estes achados também foram observados nos poucos artigos que os relataram^{41,42}.

A topografia das MAV hemorrágicas ou não hemorrágicas foi relativamente homogênea, notando-se menor incidência de sangramento nas de localização parietal, mas o estudo não permitiu análise estatística devido à amostra reduzida (Tabela 9).

Houve correlação estatisticamente significativa entre a presença de fístula arteriovenosa dentro do nido da MAV no momento da radiocirurgia (igualmente nos doentes que foram embolizados e persistiram com FAV ou naqueles que não foram embolizados) e uma menor taxa de oclusão angiográfica ($p=0,001$).

Quando consideramos não somente a oclusão angiográfica da MAV, mas também a ausência de complicações (hemorragia ou radionecrose) relacionadas ao tratamento, nosso estudo mostrou uma forte correlação entre a ausência de FAV e resultados favoráveis. Embora não tenha atingido significância estatística de 5%, a presença de fístula arteriovenosa (FAV) dentro do nido da MAV parece ser um fator de insucesso ($p=0,051$). Eventualmente, uma amostra maior poderia levar a uma associação com significância estatística (Tabela 15).

A este respeito, Meder *et al.*⁸¹, considerando a definição de Valavanis⁴⁸, constataram que as MAVs não plexiformes (as que apresentam FAV) tiveram baixa taxa de oclusão: apenas 1 em 13 MAVs (7,7%) foram ocluídas pela radiocirurgia, contra uma taxa de oclusão de 75,3% nas MAVs plexiformes. Yuki *et al.*¹⁰⁴ demonstraram que a embolização apenas do componente fistular é segura, devido a um efeito positivo na redução da pressão venosa, que compensaria o aumento do fluxo para o componente nidai da MAV. No entanto, um estudo de MAVs, como o nosso, identificando fístulas no interior de MAVs plexiformes e demonstrando que têm menor taxa de sucesso à radiocirurgia, ainda não tinha sido realizado.

Em nosso estudo, não houve associação da presença de alterações vasculares venosas (número de veias de drenagem, presença de restrição à drenagem venosa, presença de drenagem venosa profunda, presença de ectasia venosa) e o resultado do tratamento (Tabela 13), em concordância com a literatura⁶².

6.3 Resultados do tratamento radiocirúrgico e endovascular

As 26 MAVs foram embolizadas em uma ou mais sessões, utilizando-se NBCA diluído em Lipiodol. Seis doentes (12,77%) receberam 1 sessão, 8 (17,02%) receberam duas sessões, 10 (21,28%) 3 sessões e 2 doentes (4,26%) receberam 5 sessões de embolização.

Vinte e um doentes (44,7%) foram submetidos a tratamento radiocirúrgico sem embolização (Tabela 10).

A embolização reduziu o diâmetro da MAV em 23 dos 26 doentes embolizados (efetividade de 88,5%). Em apenas 3 doentes (todos com MAV grau II), não houve redução volumétrica com a embolização. Nos demais, a redução do diâmetro (que reflete uma redução de volume da MAV) variou de 1 a 2 centímetros. Nas MAVs grau IIIA, esta melhora chegou a 72,7% com redução de 2 centímetros (Tabela 11).

Todos os aneurismas intracraniais foram embolizados. Fístulas arteriovenosas foram reduzidas, mas houve persistência desta lesão em todos os casos; em casos nos quais havia risco de penetração de contraste no sistema venoso, foram deixadas inalteradas. No sistema público de saúde, não estão disponíveis dispositivos de redução temporária de fluxo, como microbalões ou micromolas líquidas (*“liquid coils”*), o que torna insegura a tentativa de embolizar fístulas arteriovenosas rápidas (as chamadas macrofístulas, Figura 6).

Complicações clínicas atribuídas à embolização foram definidas como as que ocorreram entre as sessões de embolização e antes do início da radiocirurgia, e estão descritas na Tabela 12. Tais complicações ocorreram em 5 do total de 26 doentes embolizados; destes, houve 3 casos (11,5%) de hemorragia e 2 casos de déficit neurológico focal (7,7%) atribuídos à isquemia.

Os três casos de hemorragia (confirmados por TC e RM) foram detectados clinicamente em dois doentes por cefaleia, seguido de déficit motor permanente (acréscimo de 2 pontos na escala de Rankin modificada). No terceiro paciente, uma pequena hemorragia cortical manifestou-se clinicamente por crises epiléticas, sem déficits no exame neurológico; tal paciente foi controlado totalmente com monoterapia anticonvulsivante. A morbidade relatada na literatura^{143,151,152} varia de 3,8 a 30%, com mortalidade de 1 a 3,7%.

Em nossa casuística, o menor volume do nido teve associação com a oclusão angiográfica da MAV ($p<0,001$), assim como a dose prescrita ($p=0,001$). Observamos um agrupamento de MAVs de menor volume entre os doentes cuja angiografia demonstrou oclusão da lesão (Tabela 13 e Gráfico 2). Nas últimas décadas, o uso disseminado de aceleradores lineares e “*gamma knife*”, e a consequente evolução de *softwares* de planejamento, o planejamento com múltiplas imagens superpostas (ressonância, tomografia e angiografia digital) proporcionaram um delineamento mais seguro da lesão a ser irradiada. O grau de oclusão (com consequente cura) da MAV, sem complicações clínicas, está relacionada à dose prescrita, a qual depende da topografia e do volume tratado¹⁵³.

Nossos resultados evidenciaram que não houve associação entre a apresentação hemorrágica da MAV e a oclusão angiográfica, ou com o resultado favorável (Tabelas 13 e 16), achado em discrepância com a literatura: para Ding *et al.*¹³⁸, apresentação hemorrágica da MAV teria um impacto benéfico na resposta à radiocirurgia, mesmo em doentes que foram irradiados após completa reabsorção do hematoma. Em 398 doentes tratados com radiocirurgia, em análise multivariada, encontraram a hemorragia prévia como um fator independente de boa resposta à radiocirurgia ($p=0,016$). Hipotetizaram que a cápsula perinidal gliótica que se desenvolve após um episódio hemorrágico facilitaria o delineamento do nido, que se tornaria mais bem definido radiologicamente.

Embora a escala de Spetzler-Martin tenha sido desenvolvida e validada em numerosos estudos com a intenção de avaliar o prognóstico cirúrgico da MAVs, ela poderia também ter correlação com o prognóstico radiocirúrgico^{88,154}. Mesmo assim, há argumentos de que nem todos os elementos da escala são preditivos do resultado final⁸⁰ e de que não guarda correlação com o prognóstico radiocirúrgico^{81,82}. Desta

forma, outras escalas foram desenvolvidas, com o intuito de permitir uma melhor correlação com o desfecho da radiocirurgia^{83,84,88}.

Em nossa casuística, avaliamos uma destas escalas, a RBAS, que inclui a idade do doente, o volume da MAV e a topografia da lesão. O grau variou de 0,21 a 2,45. Houve correlação estatística favorável quanto à cura angiográfica da lesão ($p=0,047$), conforme a Tabela 13 e o Gráfico 3. Porém não houve associação, em nossa casuística, com resultado favorável, admitindo-se um “*cutoff*” igual a ou menor que 1 no teste do Qui-quadrado ($p=0,172$), conforme a Tabela 17.

Complicações clínicas atribuídas à radiocirurgia foram definidas como aquelas que ocorreram após o tratamento radiocirúrgico completo. Tais complicações ocorreram em 4 do total de 47 doentes irradiados (Tabela 14).

Em nosso estudo, hemorragias intraparenquimatosas (confirmada por TC e RM) no período de latência ocorreram em dois doentes (4,3%) e foram detectadas clinicamente por cefaleia de difícil controle, seguido de déficits no exame neurológico (aumento de 2 pontos na escala modificada de Rankin), porém não houve necessidade de drenagem dos hematomas; o déficit neurológico persistiu inalterado até o último controle clínico em ambos. A incidência de AVC hemorrágico no período de latência reportada na literatura^{129,138} varia de 2,3 a 17,8%.

Nossos resultados evidenciaram que radionecrose se manifestou clinicamente por crises convulsivas, hemiparesia e cefaleia; os dois casos (4,3%) tiveram boa resposta à corticoterapia (houve estabilização da sintomatologia). Um dos pacientes de nossa série apresentava uma MAV volumosa ($14,6\text{cm}^3$) fronto-parietal, não embolizada previamente. A radiocirurgia foi eficaz em reduzir o nido para 2cm^3 , mas com déficit neurológico persistente. O outro paciente (MAV talâmica de $3,8\text{cm}^3$) obteve cura angiográfica após 40 semanas, mas também com déficit neurológico persistente. A incidência de radionecrose descrita na literatura¹⁵² está entre 2,2 a 13%. Ironicamente, o surgimento de hipersinal em T2 e FLAIR indica um bom prognóstico após a radiocirurgia quanto à cura da MAV. Estas mesmas alterações, porém, quando sintomáticas, caracterizam a radionecrose⁸⁸.

Embolização neoadjuvante é rotineiramente utilizada em até 83% das séries radiocirúrgicas na literatura¹⁰². Em nossa casuística, foi utilizada em 55% dos casos, com uma efetividade de 88,5% no que se propôs (redução volumétrica da MAV).

Alguns estudos^{82,99,155} mostraram que embolização prévia reduziria a eficácia da radiocirurgia, conforme sintetizado acima, na revisão de literatura. Tais estudos não levaram em conta a proteção proporcionada pela embolização contra ressangramento no período de latência da radiocirurgia. Em nossa casuística, a oclusão da MAV foi obtida em 46,15% dos doentes tratados com embolização e radiocirurgia, e em 52,38% daqueles tratados somente com radiocirurgia. Não houve diferença estatística significativa ($p=0,772$) entre os dois grupos, o que também é observado na curva de Kaplan-Meier (Gráfico 1). A evolução da técnica endovascular, com novos materiais⁹², permitindo a interrupção de fluxo⁹³ para embolizações mais seguras, o acesso venoso¹⁵⁶, o uso de duplo microcateterismo^{157,158}, são técnicas que podem trazer mais segurança e resultados mais consistentes, mas não estão disponíveis no sistema de saúde pública de nosso país.

Este achado, quando considerando em conjunto com a constatação de que a presença de fístula arteriovenosa dentro da MAV parece ser um fator de insucesso, nos permite sugerir que a embolização neoadjuvante (antes da radiocirurgia) deveria ter como objetivo prioritário a eliminação das alterações associadas à MAV (FAV e aneurismas) e não somente a redução volumétrica da lesão.

6.4 Limitações deste estudo

Foram várias as limitações deste estudo, entre elas: trata-se de uma revisão retrospectiva com seguimento prospectivo, de um centro único, que, por ser uma doença incomum, engloba um número relativamente pequeno de doentes e, por conseguinte, com limitada força estatística.

O acompanhamento clínico não foi cego, o que aumenta o viés do estudo e limita sua validade externa. MAVs de diferentes tamanhos foram agrupadas e a análise comparativa entre as duas escalas (Spetzler-Martin e RBAS) foi estatisticamente inviabilizada devido à coorte pequena.

Doentes avaliados no período do estudo, mas não tratados, não foram incluídos, desta forma, não há uma coorte ou grupo de controle para definir possíveis características que poderiam favorecer o tratamento clínico. Todos foram submetidos

a tratamento, e a decisão de tratar apresenta certamente viés em relação à experiência clínica/opinião do médico assistente.

O acompanhamento clínico-radiológico após a radiocirurgia foi limitado (mediana de 39 meses, máximo de 72 meses); provavelmente com um acompanhamento mais longo, o grau de oclusão em alguns doentes será maior.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A ausência de fístula arteriovenosa intranidal no momento da radiocirurgia foi a alteração radiológica que apresentou correlação estatística favorável com a cura (oclusão angiográfica) da MAV.

Alterações venosas (ectasias, estenoses) presentes no momento da radiocirurgia não influenciaram na cura da MAV.

A efetividade (taxa de oclusão ou cura radioanatômica) do tratamento combinado (embolização + radiocirurgia) foi de 46,15%.

A efetividade (taxa de oclusão ou cura radioanatômica) do tratamento isolado com radiocirurgia foi de 52,38%.

Não houve diferença significativa ($p=0,772$) entre o tratamento combinado (embolização + radiocirurgia) e o tratamento isolado com radiocirurgia.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE No : SEXO : ☐ M ☐ F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.....No.....APTO:.....
BAIRRO.....CIDADE.....ESTADO.....
CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: ☐ M ☐ F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO.....No.....APTO:.....
BAIRRO.....CIDADE.....ESTADO.....
CEP.....TELEFONE:DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo evolutivo das MAVs encefálicas tratadas com radiocirurgia previamente submetidas ou não à embolização.

PESQUISADOR: Dr. José Guilherme Mendes Pereira Caldas
CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA No 57.040
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐ RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
(HCFMUSP) - INFORMAÇÕES RELEVANTES.

- Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. As malformações arteriovenosas do cérebro são doenças raras, sendo tratada de várias maneiras (cirurgia, embolização e radiocirurgia) e a melhor maneira de controlar os resultados do tratamento e prevenir complicações ainda não está determinado.
- Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Não há procedimentos experimentais. Todos os exames a serem realizados são rotineiros, ou seja, seriam realizados normalmente devido à doença, mesmo que o paciente não fizesse parte da pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____ Rubrica do pesquisador _____

3. Os principais exames são:

- Angiografia cerebral: feita com anestesia local, introdução de cateter na artéria femoral, injeção de contraste a base de iodo, exposição a raios-X para diagnóstico.
- Ressonância magnética: feita sem anestesia, paciente deitado, sem radiação, aparelho faz o registro do cérebro e das veias e artérias, visando diagnóstico.
- Tomografia do encéfalo: feita sem anestesia, paciente deitado, usa-se radiação para que o aparelho faça o registro do cérebro, visando diagnóstico.

4. Desconfortos e riscos esperados: Podem ocorrer mal estar, náuseas, reação alérgica ao meio de contraste. Risco baixo.

5. Não há benefício direto para o participante da pesquisa, apenas o fato de estar contribuindo para melhorar o tratamento e conhecimento sobre esta doença. A pesquisa visa avaliar a eficácia do tratamento e detecção precoce de possíveis complicações. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

6. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: não há.

7. É garantida a liberdade de retirada de consentimento para participar desta pesquisa a qualquer momento e deixar de participar deste estudo, sem que isto traga qualquer prejuízo ao tratamento e acompanhamento médico no HCFMUSP.

8. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

9. O principal investigador é o Dr. José Guilherme Mendes Pereira Caldas, que pode ser encontrado no endereço institucional e telefone: Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar 255. Fone: 3069-7086 ou 3069-6389 ou 3069-5492.

10. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappelq@hcnnet.usp.br.

Declaração do paciente:

Eu discuti com o Dr. José Guilherme Mendes Pereira Caldas sobre minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros quais são os objetivos, procedimentos a serem realizados, seus riscos, a garantia de confidencialidade e de novos esclarecimentos a qualquer momento. Sei que minha participação é totalmente voluntária, que pode ser retirada a qualquer momento e que é livre de qualquer despesas, tendo garantido o acesso a tratamento hospitalar quando necessário, nesta unidade de saúde, participando ou não desta pesquisa.

Assinatura do doente ou representante legal: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo: _____

Data: ____/____/____

8.2 Anexo B – Carta de Aprovação do Departamento de Radiologia e Oncologia

Departamento de Radiologia e Oncologia

Av. Dr. Arnaldo, 455, 455, 4º andar – sala 4123
CEP 01246-903
São Paulo - SP - Brasil
Fone/Fax: (11) 3061.7161

DRO - APROVAÇÃO 035/2013

APROVAÇÃO

O Departamento de Radiologia e Oncologia aprovou, em **06/06/2013**, o projeto de pesquisa:

Título do Estudo: "Estudo evolutivo das malformações arteriovenosas encefálicas tratadas com radiocirurgia, previamente submetidas ou não à embolização."

Pesquisador Responsável: José Guilherme Mendes Pereira Caldas

Pesquisador Executante: Carlos Michel Albuquerque Peres

Coordenador: Carlos Michel Albuquerque Peres

São Paulo, 05 de junho de 2013.

Prof. Dr. Manoel de Souza Rocha

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia
FMUSP

8.3 Anexo C – Aprovação do protocolo de pesquisa na CAPPESQ

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ESTUDO EVOLUTIVO DAS MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS ENCEFÁLICAS TRATADAS COM RADIOCIRURGIA PREVIAMENTE SUBMETIDAS OU NÃO À EMBOLIZAÇÃO
Pesquisador Responsável: Jose Guilherme Mendes Pereira **Versão:** 2
Caldas
Pesquisador Executante: Carlos Michel Albuquerque Peres **CAAE:** 17627013.2.0000.0068
Co-autores: Evandro Cesar de Souza
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11104

Número do Parecer: 522.359

Data da Relatoria: 05/02/2014

Apresentação do Projeto: Projeto bem apresentado, pertinente e de valor científico. Estudo retrospectivo e prospectivo de 30 pacientes tratados, com diagnóstico de malformação arteriovenosa dos vasos cerebrais, no período de 4 anos (de 2011 a 2014). Análise de séries angiográficas, ressonância magnética e tomografia computadorizada pre e pós tratamento (endovascular e /ou radiocirurgia) de casos que evoluíram com complicações e dos não complicados.

Objetivo da Pesquisa: Estudar a angioarquitetura das malformações arteriovenosas cerebrais, visando correlacionar alterações restritivas ao fluxo a ocorrência ou não de complicações precoces e tardias após radiocirurgia ou no tratamento combinado com embolização.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: O binômio riscos-benefícios é favorável, considerando-se a gravidade das complicações e a importância da avaliação das características arquiteturais das MAV em relação ao prognóstico da metodologia terapêutica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa está bem elaborada, sendo analisados exames de diagnóstico por imagem que fazem parte da avaliação pre e pós operatórias rotineira das MAVs cerebrais. A descrição metodológica dos exames de imagem (angiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) está completa e detalhada, com estratificação do risco.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: TCLE redigido de modo adequado e de acordo com a resolução 466 CONEP.

Recomendações: Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Projeto aprovado.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

São Paulo, 12 de Fevereiro de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

8.4 Anexo D - Protocolo Clínico-Radiológico

PROTOCOLO CLÍNICO-RADIOLÓGICOS DE DOENTES COM MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS ENCEFÁLICAS SUBMETIDOS A RADIOCIRURGIA PRECEDIDA OU NÃO DE EMBOLIZAÇÃO

Data da RC: __/__/__ Paciente: _____
RGHC: _____ Registro PACS: _____ Sexo F M Idade: _____ Telefone: _____

Dados Clínicos	
Apresentação clínica	Cefaléia ☐ Crises convulsivas ☐ Hemiparesia ☐ Síncope ☐ Hemihipoestesia ☐ Hemianopsia ☐ Paralisia de nervo craniano ☐ Convulsão e cefaléia ☐ Ataxia ☐
Cirurgia prévia	Sim ☐ Não ☐
Escala de Rankin modificada pré-radiocirurgia	0 - Assintomático ☐ 1 - Sintomático mas independente ☐ Incapacidade: 2 - leve ☐ 3 - moderada ☐ 4- severa ☐ 5 - Acamado ☐ 6 - Óbito ☐
Escala de Rankin modificada 1 ano após a radiocirurgia	0 - Assintomático ☐ 1 - Sintomático mas independente ☐ Incapacidade: 2 - leve ☐ 3 - moderada ☐ 4- severa ☐ 5 - Acamado ☐ 6 - Óbito ☐

Ressonância Magnética	
Topografia: Frontal ☐ Temporal ☐ Parietal ☐ Occipital ☐ Tálamo ☐ Núcleos da base ☐ Periventricular ☐ Corpo caloso ☐ Cerebelo Mesencéfalo ☐	Diâmetro máximo do nido ____
Apresentação hemorrágica (RM inicial): Sim ☐ Não ☐	Ressonância intermediária ____ meses: Hemorragia ☐ Hipersinal em T2 perilesional ☐ Radionecrose ☐
Ressonância de controle final: Meses após radiocirurgia ____ Hemorragia ☐ Hipersinal em T2 perilesional ☐ Radionecrose ☐	Cura ☐ Oclusão parcial ☐ Redução de volume ☐ Resíduo de MAV ☐ Inalterado (persistência da MAV) ☐

Angiografia cerebral digital	
Número de artérias ____	Fístula arteriovenosa Sim ☐ Não ☐
Aneurisma Proximal ☐ Distal ☐ Nidal ☐	Número de veias: ____
Estenose venosa Sim ☐ Não ☐	Drenagem venosa profunda Sim ☐ Não ☐
Ectasia venosa Sim ☐ Não ☐	Spetzler-Martin (usar diâmetro da RM):
Angiografia de controle final: ____ meses após radiocirurgia	Cura ☐ Oclusão subtotal ☐ Oclusão Parcial ☐ Resposta mínima ☐ Não tem angiografia de controle ☐

Embolização	
Número de sessões:	Agente embolizante:
Número de microcatéteres:	Microcateter(es) utilizado(s):
Redução de volume Sim ☐ Não ☐	Percentual aproximado de redução de volume: ____
Complicações Sim ☐ Não ☐	Especificar complicação: _____

Radiocirurgia		
Data: __/__/__	Dose prescrita:	Número de frações:
Dose mínima:	Dose máxima:	Isodose (%):

8.5 Anexo E – Escala de Rankim modificada

Escala de Rankim modificada¹³¹

Pontos	Descrição
0	Assintomático / regressão dos sintomas
1	Sintomas não incapacitantes: consegue realizar tarefas habituais prévias.
2	Incapacidade leve: não consegue realizar todas as atividades habituais, mas capaz de realizar suas necessidades pessoais sem ajuda.
3	Incapacidade moderada: requer ajuda em tarefas habituais, mas consegue andar sozinho.
4	Incapacidade moderada a grave: não anda e precisa de ajuda para todas as atividades, inclusive pessoais.
5	Incapacidade grave: limitado ao leito, sem controle de esfíncteres, requer atenção constante.
6	Óbito

8.6 Anexo F – Aceitação para publicação em periódico indexado

Arquivos de Neuro-Psiquiatria

Decision Letter (ANP-2017-0108)

From: luismachado@globo.com

To: cmaperes@mac.com, cmaperes@usp.br

CC:

Subject: Arquivos de Neuro-Psiquiatria - Decision on Manuscript ID ANP-2017-0108

Body: 11-Apr-2017

Dear Dr. Peres:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Brain arteriovenous malformations: The impact of associated nidus lesions in the outcome after radiosurgery alone or preceded by embolization. [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2017." in its current form for publication in the Arquivos de Neuro-Psiquiatria.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos de Neuro-Psiquiatria, we look forward to your continued contributions to the Journal.

On July 1, 2015, SciELO will start to use a CC-BY license for all the publications in its collection. What does this mean?

All open-access systems need a license within the Creative Commons (CC) system so that they can operate without legal problems. The license most used within our setting (and also by Arquivos de Neuro-Psiquiatria) is the CC-BY-NC license, which presents some restrictions on how the information contained in the articles thus published is used. These restrictions are of a commercial nature: they do not apply to our journal, but they end up impairing its visibility in the open-access system.

The new CC-BY license ensures broader access to the articles published. SciELO has provided the following explanation:

"... Among all the licenses, CC-BY is the one that is most effective for maximizing the dissemination of information, given that it is the least restrictive, provides a greater degree of freedom to reuse content and, like the other licenses, ensures that authorship is properly credited to the author or authors, and to the periodical or other means through which the article was originally published. This has the effect that the CC-BY license is the one that presents greatest compatibility when combined with other types of license, i.e. the content is released to fully interoperate with a wide variety of different systems and services, including commercial systems and services."

Sincerely,
Dr. Luis Machado
Editor-in-Chief, Arquivos de Neuro-Psiquiatria
luismachado@globo.com

Date Sent: 11-Apr-2017

Close Window

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65:476-83.
2. de Oliveira E, Tedeschi H, Raso J. Multidisciplinary approach to arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998;38 Suppl:177-85.
3. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg*. 1966;24:807-16.
4. Atkinson RP, Awad IA, Batjer HH, Dowd CF, Furlan A, Giannotta SL, et al. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. *Stroke*. 2001;32:1430-42.
5. Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC, Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:547-51.
6. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke*. 2003;34:1163-9.
7. Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. *Lancet*. 2002;359:863-73.
8. Ruiz-Sandoval JL, Cantu C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke*. 1999;30:537-41.
9. Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD Jr, Kondziolka D, Rosenwasser R, et al. 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. *Circulation*. 2001;103:2644-57.
10. Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2014;37:E7.
11. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983;58:331-7.

12. 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;73:387-91.
13. Brown RD, Jr., Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link ML. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:269-81.
14. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 2013;118:437-43.
15. Forster DM, Steiner L, Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. *J Neurosurg*. 1972;37:562-70.
16. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke*. 2002;33:920-4.
17. 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;85:29-32.
18. Stapf C. Invasive treatment of unruptured brain arteriovenous malformations is experimental therapy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:63-8.
19. Kondziolka D, McLaughlin MR, Kestle JR. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery*. 1995;37:851-5.
20. Brown RD, Jr. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage (correspondence). *Neurosurgery*. 2000;46:1024.
21. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Vaart K, Niemela M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery*. 2008;63:823-9;discussion 9-31.
22. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, et al. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke*. 2003;34:e29-33.
23. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006;66:1350-5.
24. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:614-21.

25. Amin-Hanjani S. ARUBA results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation. *Stroke*. 2014;45:1539-40.
26. Bharatha A, Faughnan ME, Kim H, Pourmohamad T, Krings T, Bayrak-Toydemir P, et al. Brain arteriovenous malformation multiplicity predicts the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia: quantitative assessment. *Stroke*. 2012;43:72-8.
27. Komiyama M. Pathogenesis of brain arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56:317-25.
28. Komiyama M, Ishiguro T, Kitano S, Sakamoto H, Nakamura H. Serial antenatal sonographic observation of cerebral dural sinus malformation. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:1446-8.
29. Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to-injury paradigm. *Acta Neurochirurg Suppl*. 2011;111:83-92.
30. Mahajan A, Manchandia TC, Gould G, Bulsara KR. De novo arteriovenous malformations: case report and review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2010;33:115-9.
31. Walker EJ, Su H, Shen F, Choi EJ, Oh SP, Chen G, et al. Arteriovenous malformation in the adult mouse brain resembling the human disease. *Ann Neurol*. 2011;69:954-62.
32. Boudreau NJ, Varner JA. The homeobox transcription factor Hox D3 promotes integrin alpha5beta1 expression and function during angiogenesis. *J Biol Chem*. 2004;279:4862-8.
33. Murphy PA, Kim TN, Lu G, Bollen AW, Schaffer CB, Wang RA. Notch4 normalization reduces blood vessel size in arteriovenous malformations. *Sci Transl Med*. 2012;4:117ra8.
34. Morales-Valero SF, Bortolotti C, Sturiale C, Lanzino G. Are parenchymal AVMs congenital lesions? *Neurosurg Focus*. 2014;37:E2.
35. Nussbaum ES, Heros RC, Madison MT, Awasthi D, Truwit CL. The pathogenesis of arteriovenous malformations: insights provided by a case of multiple arteriovenous malformations developing in relation to a developmental venous anomaly. *Neurosurgery*. 1998;43:347-51; discussion 51-2.
36. Mouchtouris N, Jabbour PM, Starke RM, Hasan DM, Zanaty M, Theofanis T, et al. Biology of cerebral arteriovenous malformations with a focus on inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35:167-75.

37. Sturiale CL, Puca A, Sebastiani P, Gatto I, Albanese A, Di Rocco C, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with sporadic brain arteriovenous malformations: where do we stand? *Brain*. 2013;136:665-81.
38. Hashimoto T, Wen G, Lawton MT, Boudreau NJ, Bollen AW, Yang GY, et al. Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2003;34:925-31.
39. Hashimoto T, Matsumoto MM, Li JF, Lawton MT, Young WL, University of California SFBSG. Suppression of MMP-9 by doxycycline in brain arteriovenous malformations. *BMC Neurol*. 2005;5:1.
40. Miyasaka K, Wolpert SM, Prager RJ. The association of cerebral aneurysms, infundibula, and intracranial arteriovenous malformations. *Stroke*. 1982;13:196-203.
41. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;89:539-46.
42. Morgan MK, Alsahli K, Wiedmann M, Assaad NN, Heller GZ. Factors associated with proximal intracranial aneurysms to brain arteriovenous malformations: a prospective cohort study. *Neurosurgery*. 2016;78:787-92.
43. D'Aliberti G, Talamonti G, Cenozo M, La Camera A, Debernardi A, Valvassori L, et al. Arterial and venous aneurysms associated with arteriovenous malformations. *World Neurosurg*. 2015;83:188-96.
44. Cagnazzo F, Brinjikji W, Lanzino G. Arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations of the brain: classification, incidence, risk of hemorrhage, and treatment-a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016.
45. Mjoli N, Le Feuvre D, Taylor A. Bleeding source identification and treatment in brain arteriovenous malformations. *Interv Neuroradiol*. 2011;17:323-30.
46. Clarencon F, Shotar E, Sourour NA. Comment on "Aneurysms Associated with Brain Arteriovenous Malformations". *Am J Neuroradiol*. 2017;38:E1-e4.
47. Ramos Jr. FF, Nalli DR, Caldas JGMP. Tratamento Endovascular das Malformações Arteriovenosas Cerebrais. In: Siqueira M, (ed.). *Tratado de Neurocirurgia*. São Paulo: Editora Manole; 2016. p. 739-56.
48. Valavanis A, Pangalu A, Tanaka M. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations with emphasis on the curative role of embolisation. *Interv Neuroradiol*. 2005;11:37-43.
49. 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;98:3-7.

50. Mast H, Mohr JP, Osipov A, Pile-Spellman J, Marshall RS, Lazar RM, et al. 'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 1995;26:1215-20.
51. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;76:918-23.
52. Laakso A, Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23:1-6.
53. Fullerton HJ, Achrol AS, Johnston SC, McCulloch CE, Higashida RT, Lawton MT, et al. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2005;36:2099-104.
54. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 1996;27:1-6.
55. Cheng C-H, Crowley RW, Yen C-P, Schlesinger D, Shaffrey ME, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for basal ganglia and thalamic arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2012;116:899-908.
56. Mansmann U, Meisel J, Brock M, Rodesch G, Alvarez H, Lasjaunias P. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery*. 2000;46:272-9- discussion 9-81.
57. Furlan AB, Figueiredo EG. Malformações Arteriovenosas Encefálicas. In: Figueiredo EG and Teixeira MJ, (eds.). *Manual de clínica neurocirúrgica*. Rio de Janeiro: Thieme Publicações Ltda.; 2015. p. 26-31.
58. Amaro Jr. E, Ramos AO, Cardoso EF. Doenças Vasculares. In: Leite CC, Lucato LT and Amaro Jr. E, (eds.). *Neurorradiologia diagnóstica por imagem das alterações encefálicas*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan; 2011. p. 102-25.
59. Kucharczyk W, Lemme-Pleghos L, Uske A, Brant-Zawadzki M, Doms G, Norman D. Intracranial vascular malformations: MR and CT imaging. *Radiology*. 1985;156:383-9.
60. Hadizadeh DR, von Falkenhausen M, Gieseke J, Meyer B, Urbach H, Hoogeveen R, et al. Cerebral arteriovenous malformation: Spetzler-Martin classification at subsecond-temporal-resolution four-dimensional MR angiography compared with that at DSA. *Radiology*. 2008;246:205-13.
61. Pollock BE, Flickinger JC, Patel AK, Bissonette DJ, Lunsford LD. Magnetic resonance imaging: an accurate method to evaluate arteriovenous malformations after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 1996;85:1044-9.

62. Taeshineetanakul P, Krings T, Geibprasert S, Menezes R, Agid R, Terbrugge KG, et al. Angioarchitecture determines obliteration rate after radiosurgery in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2012;71:1071-9.
63. Brown RD, Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1988;68:352-7.
64. Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, Rosta L, Scienza R, Da Pian R. The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1991;28:370-9.
65. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27:1304-5.
66. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg*. 1996;85:19-28.
67. Guo WY, Karlsson B, Ericson K, Lindqvist M. Even the smallest remnant of an AVM constitutes a risk of further bleeding. Case report. *Acta Neurochir*. 1993;121:212-5.
68. Sasaki T, Kurita H, Saito I, Kawamoto S, Nemoto S, Terahara A, et al. Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: management and results in 101 cases. *J Neurosurg*. 1998;88:285-92.
69. Ellis TL, Friedman WA, Bova FJ, Kubilis PS, Buatti JM. Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1998;89:104-10.
70. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Fischer LE, Otten ML, Merkow MB, et al. A comprehensive review of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: outcomes, predictive factors, and grading scales. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86:191-9.
71. Miyamoto S, Hashimoto N, Nagata I, Nozaki K, Morimoto M, Taki W, et al. Posttreatment sequelae of palliatively treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2000; 46:589-94- discussion 94-5.
72. Raupp EF, Fernandes J. Does treatment with N-butyl cyanoacrylate embolization protect against hemorrhage in cerebral arteriovenous malformations? *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:34-9.
73. Kader A, Goodrich JT, Sonstein WJ, Stein BM, Carmel PW and Michelsen WJ. Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms. *J Neurosurg*. 1996;85:14-8.

74. Morgan MK, Patel NJ, Simons M, Ritson EA, Heller GZ. Influence of the combination of patient age and deep venous drainage on brain arteriovenous malformation recurrence after surgery. *J Neurosurg*. 2012;117:934-41.
75. Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, Llena JF, Hirano A, Casper D. Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. *J Neurosurg*. 1996;85:838-45.
76. Lawton MT, Project UBAMS. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery*. 2003;52:740-8- discussion 8-9.
77. Heros RC, Korosue K, Diebold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery*. 1990;26:570-7;discussion 7-8.
78. Blackburn SL, Ashley WW, Rich KM, Simpson JR, Drzymala RE, Ray WZ, et al. Combined endovascular embolization and stereotactic radiosurgery in the treatment of large arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2011;114:1758-67.
79. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114:842-9.
80. Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciacca RR, Stein BM, et al. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2000;31:2361-4.
81. Meder JF, Oppenheim C, Blustajn J, Nataf F, Merienne L, Lefkoupoulos D, et al. Cerebral arteriovenous malformations: the value of radiologic parameters in predicting response to radiosurgery. *Am J Neuroradiol*. 1997;18:1473-83.
82. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery*. 1998;42:1239-44- discussion 44-7.
83. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2002;96:79-85.
84. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery*. 2008;63:239-43-discussion 43.
85. Burrow AM, Link MJ, Pollock BE. Is stereotactic radiosurgery the best treatment option for patients with a radiosurgery-based arteriovenous malformation score ≤ 1 ? *World Neurosurg*. 2014;82:1144-7.

86. Cohen-Inbar O, Ding D, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for deep intracranial arteriovenous malformations, part 2: Basal ganglia and thalamus arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2016;24:37-42.
87. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Ramani M, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified Spetzler-Martin grading system to predict radiosurgical outcome. *J Neurosurg*. 2005;103:642-8.
88. Starke RM, Yen C-P, Ding D, Sheehan JP. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. *J Neurosurg*. 2013;119:981-7.
89. Missios S, Bekelis K, Al-Shyal G, Rasmussen PA, Barnett GH. Stereotactic radiosurgery of intracranial arteriovenous malformations and the use of the K index in determining treatment dose. *Neurosurg Focus*. 2014;37:E15.
90. Sahlein DH, Mora P, Becske T, Nelson PK. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations: rates of cure, partial embolization, and clinical outcome. *J Neurosurg*. 2012;117:65-77.
91. Brassel F, Meila D. Evolution of embolic agents in interventional neuroradiology. *Clin Neuroradiol*. 2015;25 Suppl 2:333-9.
92. de Castro-Afonso LH, Nakiri GS, Oliveira RS, Santos MV, Santos AC, Machado HR, et al. Curative embolization of pediatric intracranial arteriovenous malformations using Onyx: the role of new embolization techniques on patient outcomes. *Neuroradiology*. 2016;58:585-94.
93. Chapot R, Stracke P, Velasco A, Nordmeyer H, Heddier M, Stauder M, et al. The pressure cooker technique for the treatment of brain AVMs. *J Neuroradiol*. 2014;41:87-91.
94. Luessenhop AJ, Spence WT. Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation. *J Am Med Ass*. 1960;172:1153-5.
95. Luessenhop AJ, Presper JH. Surgical embolization of cerebral arteriovenous malformations through internal carotid and vertebral arteries. Long-term results. *J Neurosurg*. 1975;42:443-51.
96. Ding D, Sheehan JP, Starke RM, Durst CR, Raper DM, Conger JR, et al. Embolization of cerebral arteriovenous malformations with silk suture particles prior to stereotactic radiosurgery. *J Clin Neurosci*. 2015;22:1643-9.
97. Yu SCH, Chan MSY, Lam JMK, Tam PHT, Poon WS. Complete obliteration of intracranial arteriovenous malformation with endovascular cyanoacrylate embolization: initial success and rate of permanent cure. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:1139-43.

98. Buell TJ, Ding D, Starke RM, Webster Crowley R, Liu KC. Embolization-induced angiogenesis in cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2014;21:1866-71.
99. Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, terBrugge K, Schwartz ML. Embolization before radiosurgery reduces the obliteration rate of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2007;60:443-51- discussion 51-2.
100. Xu F, Zhong J, Ray A, Manjila S, Bambakidis NC. Stereotactic radiosurgery with and without embolization for intracranial arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2014;37:E16.
101. Back AG, Vollmer D, Zeck O, Shkedy C, Shedden PM. Retrospective analysis of unstaged and staged Gamma Knife surgery with and without preceding embolization for the treatment of arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2008;109 Suppl:57-64.
102. 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;71:43-52- discussion -3.
103. Bing F, Doucet R, Lacroix F, Bahary JP, Darsaut T, Roy D, et al. Liquid embolization material reduces the delivered radiation dose: clinical myth or reality? *Am J Neuroradiol*. 2012;33:320-2.
104. Yuki I, Kim RH, Duckwiler G, Jahan R, Tateshima S, Gonzalez N, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations with high-flow arteriovenous fistulas: risk and complications associated with endovascular embolization in multimodality treatment. Clinical article. *J Neurosurg*. 2010;113:715-22.
105. Jayaraman MV, Marcellus ML, Hamilton S, Do HM, Campbell D, Chang SD, et al. Neurologic complications of arteriovenous malformation embolization using liquid embolic agents. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:242-6.
106. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. The Göteborg cohort of embolized cerebral arteriovenous malformations: a 6-year follow-up. *Neurosurgery*. 2001;49:799-805- discussion -6.
107. Zabel du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J. Risk of hemorrhage and obliteration rates of LINAC-based radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations treated after prior partial embolization. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2007;68:999-1003.
108. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, Cozzens JW, Friedman WA, Heilbrun MP, et al. Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg*. 2007;106:1-5.

109. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 5: management of brainstem arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2012;116:44-53.
110. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 4: management of basal ganglia and thalamus arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2012;116:33-43.
111. Betti OO, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1989;24:311-21.
112. Friedman WA. Stereotactic radiosurgery of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am.* 2013;24:561-74.
113. Attia M, Menhel J, Alezra D, Pfeffer R, Spiegelmann R. Radiosurgery--LINAC or gamma knife: 20 years of controversy revisited. *Israel Med Ass J.* 2005;7:583-8.
114. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 1997;87:352-7.
115. Jahan R, Solberg TD, Lee D, Medin P, Tateshima S, Sayre J, et al. Stereotactic radiosurgery of the rete mirabile in swine: a longitudinal study of histopathological changes. *Neurosurgery.* 2006;58:551-8- discussion -8.
116. Picard L, Bollet MA, Anxionnat R, Bey P, Cordebar A, Jay N, et al. Efficacy and morbidity of arc-therapy radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a comparison with the natural history. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2004;58:1353-63.
117. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1996;36:873-9.
118. Inoue HK, Ohye C. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2002;97:474-6.
119. Pollock BE, Gorman DA, Coffey RJ. Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5- to 14-year follow-up study. *Neurosurgery.* 2003;52:1291-6- discussion 6-7.
120. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1996;84:912-9.

121. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz A, Flickinger JC. Patient outcomes after stereotactic radiosurgery for "operable" arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994;35:1-7- discussion -8.
122. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *New Engl J Med*. 2005;352:146-53.
123. Chang JH, Chang JW, Park YG, Chung SS. Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*. 2000;93 Suppl 3:96-101.
124. Liscák R, Vladyka V, Simonová G, Urgosík D, Novotný J Jr, Janousková L, et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. *Neurosurgery*. 2007;60:1005-14- discussion 15-6.
125. Paúl L, Casasco A, Kusak ME, Martínez N, Rey G, Martínez R. Results for a series of 697 arteriovenous malformations treated by gamma knife: influence of angiographic features on the obliteration rate. *Neurosurgery*. 2014;75:568-83- discussion 82-3- quiz 83.
126. Lindqvist M, Karlsson B, Guo WY, Kihlström L, Lippitz B, Yamamoto M. Angiographic long-term follow-up data for arteriovenous malformations previously proven to be obliterated after gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery*. 2000;46: 803-8- discussion 9-10.
127. Shin M, Kawamoto S, Kurita H, Tago M, Sasaki T, Morita A, et al. Retrospective analysis of a 10-year experience of stereotactic radio surgery for arteriovenous malformations in children and adolescents. *J Neurosurg*. 2002;97:779-84.
128. Blamek S, Tarnawski R, Miszczyk L. Linac-based stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations. *Clin Oncol*. 2011;23:525-31.
129. Moosa S, Chen CJ, Ding D, Lee CC, Chivukula S, Starke RM, et al. Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 2014;37:E18.
130. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2000;46:1143-8.
131. Karlsson B, Jokura H, Yamamoto M, Söderman M, Lax I. Is repeated radiosurgery an alternative to staged radiosurgery for very large brain arteriovenous malformations? *J Neurosurg*. 2007;107:740-4.

132. Sirin S, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz AH, Lunsford LD. Prospective staged volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: indications and outcomes in otherwise untreatable patients. *Neurosurgery*. 2006; 58:17-27- discussion 17-27.
133. 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]. *Faculdade de Medicina*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
134. Mathis JA, Barr JD, Horton JA, Jungreis CA, Lunsford LD, Kondziolka DS, et al. The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *Am J Neuroradiol*. 1995;16:299-306.
135. Miyachi S, Negoro M, Okamoto T, Kobayashi T, Kida Y, Tanaka T, et al. Embolisation of cerebral arteriovenous malformations to assure successful subsequent radiosurgery. *J Clin Neurosci*. 2000;7 Suppl 1:82-5.
136. Samaniego EA, Kalousek V, Abdo G, Ortega-Gutierrez S. Preliminary experience with Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid (PHIL) in treating cerebral AVMs. *J NeuroInterv Surg*. 2016;neurintsurg-2015-012210.
137. Vinuela F, Nombela L, Roach MR, Fox AJ, Pelz DM. Stenotic and occlusive disease of the venous drainage system of deep brain AVM's. *J Neurosurg*. 1985;63:180-4.
138. Ding D, Yen C-P, Starke RM, Xu Z, Sun X, Sheehan JP. Radiosurgery for Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2014;120:959-69.
139. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953;39:368-76.
140. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-54.
141. AlKhalili K, Chalouhi N, Tjoumakaris S, Rosenwasser R, Jabbour P. Staged-volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: a review. *Neurosurg Focus*. 2014;37:E20.
142. Abila AA, Rutledge WC, Seymour ZA, Guo D, Kim H, Gupta N, et al. A treatment paradigm for high-grade brain arteriovenous malformations: volume-staged radiosurgical downgrading followed by microsurgical resection. *J Neurosurg*. 2015;122:419-32.
143. Braksick SA, Fugate JE. Management of brain arteriovenous malformations. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:358.

144. Cockroft KM, Jayaraman MV, Amin-Hanjani S, Derdeyn CP, McDougall CG, Wilson JA. A perfect storm: how a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations' (ARUBA's) trial design challenges notions of external validity. *Stroke*. 2012;43:1979-81.
145. O'Connor TE, Friedman WA. Magnetic resonance imaging assessment of cerebral arteriovenous malformation obliteration after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2013;73:761-6.
146. Thiex R, Norbash AM, Frerichs KU. The safety of dedicated-team catheter-based diagnostic cerebral angiography in the era of advanced noninvasive imaging. *Am J Neuroradiol*. 2010;31:230-4.
147. Earnest F, Forbes G, Sandok BA, Piepgras DG, Faust RJ, Ilstrup DM, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *Am J Roentgenol*. 1984;142:247-53.
148. Willinsky RA, Taylor SM, terBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003;227:522-8.
149. Connors JJ, Sacks D, Furlan AJ, Selman WR, Russell EJ, Stieg PE, et al. Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, the American Association of Neurological Surgeons, the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, the American Society of Neuroradiology, the Congress of Neurological Surgeons, the AANS/CNS Cerebrovascular Section, and the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:S292-301.
150. Parkhutik V, Lago A, Tembl JJ, Vázquez JF, Aparici F, Mainar E, et al. Postradiosurgery hemorrhage rates of arteriovenous malformations of the brain: influencing factors and evolution with time. *Stroke*. 2012;43:1247-52.
151. Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, Sciacca RR, Faulstich A, Mohr JP, et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2002;33:1816-20.
152. Plasencia AR, Santillan A. Embolization and radiosurgery for arteriovenous malformations. *Surg Neurol Int*. 2012;3:S90-S104.
153. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg*. 1991;75:512-24.
154. Ding D, Yen C-P, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP. Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2013;118:958-66.

155. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park KJ, Iyer A, Yang HC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations after embolization: a case-control study. *J Neurosurg*. 2012;117:265-75.
156. Mendes GA, Iosif C, Silveira EP, Waihrich E, Saleme S, Mounayer C. Transvenous embolization in pediatric plexiform arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2016;78:458-65.
157. Abud DG, Abud TG, Nakiri GS. Management of brain AVM procedural hemorrhagic complication by the "security" catheter technique. *J Neuroradiol*. 2013;40:45-9.
158. Abud DG, Riva R, Nakiri GS, Padovani F, Khawaldeh M, Mounayer C. Treatment of brain arteriovenous malformations by double arterial catheterization with simultaneous injection of Onyx: retrospective series of 17 patients. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:152-8.