UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FELIPE PADOVANI TRIVELATO

Avaliação das taxas de oclusão de aneurismas intracranianos tratados com dispositivo redirecionador de fluxo – a interferência dos ramos que se originam do interior do aneurisma

TESE DE DOUTORADO

Ribeirão Preto
2019

FELIPE PADOVANI TRIVELATO

Avaliação das taxas de oclusão de aneurismas intracranianos tratados com dispositivo redirecionador de fluxo – a interferência dos ramos que se originam do interior do aneurisma

Tese apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciência do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Neurologia.

Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Giansante Abud

Ribeirão Preto
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação na publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Universidade de São Paulo

Trivelato, Felipe Padovani
Avaliação das taxas de oclusão de aneurismas intracranianos tratados com dispositivo redirecionador de fluxo – a interferência dos ramos que se originam do interior do aneurisma / Trivelato Felipe Padovani; orientador, Daniel Giansante Abud. – 2019
200 f.: il.: 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo, 2019. Área de concentração: Neurologia
Versão original

1. Angiografia. 2. Aneurisma cerebral. 3. Embolização. 4. Endovascular. 5. Redirecionador de fluxo
I. Abud, Daniel Giansante, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Felipe Padovani Trivelato

Avaliação das taxas de oclusão de aneurismas intracranianos tratados com dispositivo redirecionador de fluxo – a interferência dos ramos que se originam do interior do aneurisma

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor.

Área de Concentração: Neurologia

Aprovado em: _____

Banca examinadora

Prof. Dr. Instituição:

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Instituição:

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Instituição:

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Instituição:

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, João Carlos e Ângela, que conduziram e incentivaram minha educação formal. O exemplo inequívoco e a dedicação irrestrita de ambos determinaram minha formação profissional e pessoal.

À Maria Fernanda, exemplo de dedicação profissional e comprometimento na Medicina, que possibilitou a confecção dessa tese a partir da abdicação de parte de nosso bem mais precioso, o convívio diário.

Ao meu irmão, Leonardo, exemplo de profissional ético na Medicina, cuja aversão a atalhos me inspira na busca da boa prática.

À minha afilhada Laura, que no futuro possa se sentir inspirada e motivada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, por disponibilizar sua estrutura e possibilitar a realização desse trabalho.

Agradeço ao Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte, instituição que forneceu todas as condições para o desenvolvimento dessa tese.

Ao meu orientador, Professor Doutor Daniel Giansante Abud, cuja busca incessante pelo pioneirismo e protagonismo é extremamente motivadora.

Aos meus colegas de trabalho, Alexandre e Marco Túlio, pelo ensinamento diário e por terem participado ativamente do tratamento dos pacientes incluídos nesse estudo.

Aos colaboradores do estudo, Luís Henrique e Guilherme Nakiri.

EPÍGRAFE

“No fundo, apenas os pensamentos próprios são verdadeiros e tem vida, pois somente eles podem ser entendidos de modo autêntico e completo. Pensamentos alheios, lidos, são como as sobras da refeição de outra pessoa.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

TRIVELATO, Felipe Padovani. **Avaliação das taxas de oclusão de aneurismas intracranianos tratados com dispositivo redirecionador de fluxo – a interferência dos ramos que se originam do interior do aneurisma.** 2019. 200 f. Tese de Doutorado em Neurologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Objetivo: o propósito desse estudo foi comparar os desfechos clínicos e angiográficos do tratamento de aneurismas intracranianos com e sem ramos originando-se do interior do saco aneurismático após tratamento com o Dispositivo de Embolização Pipeline (PED). *Métodos:* esse estudo retrospectivo envolvendo dois centros incluiu 116 pacientes portadores de 157 aneurismas tratados com o PED. Dividiram-se os aneurismas em 2 grupos: um grupo com ramos originando-se do interior do aneurisma e outro grupo sem tais ramos. Os desfechos incluíram a taxa de oclusão dos aneurismas avaliada por angiografia de controle após 6 e 12 meses do tratamento, morte, isquemia ou hemorragia cerebral, complicações técnicas, estenose no interior do PED, patência dos ramos cobertos e isquemia transitória. *Resultados:* cento e cinquenta e um aneurismas (96%) localizavam-se na artéria carótida interna. Observou-se um ramo originando-se do interior do saco em 26 aneurismas. Obteve-se oclusão completa em 120 de 156 aneurismas após 6 meses (76,92% [95% IC 69,71%-82,84%]) e em 136 de 155 aneurismas após 12 meses (87,14% [95% IC 81,28%-92,27%]). A oclusão total foi mais frequente no grupo sem um ramo originando-se do interior do aneurisma (84% *versus* 40% em 6 meses, $p<0.001$; 93,10% *versus* 60% em 1 ano, $p<0.001$). Houve 4 (3,45% [95% IC 1,11%-9,12%]) casos de morte ou acidente vascular cerebral maior. Amaurose fugaz ocorreu em 3 pacientes. Um paciente apresentou piora do efeito de massa. Nenhuma oclusão de ramo originando-se do aneurisma ocorreu. Estenose maior do que 50% no interior do PED ocorreu em 1 caso. *Conclusão:* aneurismas tratados com o PED apresentam menor probabilidade de ocluírem totalmente se possuírem um ramo originando-se do interior do saco em comparação com aqueles aneurismas que não possuem esse ramo.

Palavras-chave: Angiografia. Aneurisma. Embolização. Endovascular. Redirecionador de fluxo.

ABSTRACT

TRIVELATO, Felipe Padovani. **Evaluation of occlusion rates of intracranial aneurysms treated with a flow diverter device - the role of branches arising from the sac.** 2019. 200 f. Tese de Doutorado em Neurologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Objective: the aim of this study was to compare the clinical and angiographic outcomes of intracranial aneurysms with and without branches arising from the sac after Pipeline Embolization Device (PED) treatment. *Method:* this retrospective 2-center comparative study included 116 patients with 157 aneurysms that were treated with PEDs. Aneurysms were divided into 2 groups: one group had branches arising from the sac and the other group did not. Study end points included total aneurysm occlusion assessed by angiography at 6 and 12 months, death or stroke, technical complications, in-stent stenosis, patency of covered branches, and transient ischemia. *Results:* one hundred fifty-one aneurysms (96%) were located in the internal carotid artery. A branch arising from the sac was observed in 26 aneurysms. Complete occlusion was found in 120 of 156 aneurysms at 6 months (76.92% [95% CI 69.71%–82.84%]) and in 136 of 155 aneurysms at 12 months (87.74% [95% CI 81.28%–92.27%]). Total occlusion was more frequently observed in the group without a branch arising from the sac (84% vs 40% at 6 months, $p < 0.001$; 93.10% vs 60% at 1 year, $p < 0.001$). There were 4 (3.45% [95% CI 1.11%–9.12%]) cases of death or major stroke. Amaurosis fugax occurred in 3 patients. One patient experienced worsening of mass effect after treatment. No occlusion of branches arising from the aneurysm was observed. In-stent stenosis greater than 50% was observed in 1 case. *Conclusion:* aneurysms treated with PEDs are less likely to be totally occluded if they have a branch arising from the sac than are aneurysms without these branches.

Keywords: Angiography. Aneurysm. Embolization. Endovascular. Flow-diverter.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Aneurisma sacular clássico roto 32
Figura 2 – Aneurisma dissecante 33
Figura 3 – Aneurisma com hemorragia intramural 35
Figura 4 – Aneurisma cerebral não roto 37
Figura 5 – Angiografia realizada por Egas Moniz 40
Figura 6 – Câmara de vidro desenvolvida por Luessenhop 42
Figura 7 – Patente do microcateter Tracker 43
Figura 8 – Tratamento de aneurisma desenvolvido por Mullan 44
Figura 9 – Primeiro tratamento endovascular realizado por Serbinenko 45
Figura 10 – Técnica desenvolvida por Guglielmi 46
Figura 11 – Patente das espirais destacáveis de platina 47
Figura 12 – Aneurisma de colo largo I 48
Figura 13 – Aneurisma de colo largo II 49
Figura 14 – Balões de remodelagem 50
Figura 15 – Técnica de remodelagem 51
Figura 16 – Stent intracraniano 52
Figura 17 – Embolização assistida por stent 53
Figura 18 – Aneurisma recanalizado 54
Figura 19 – Stents intracranianos e redirecionamento de fluxo 57
Figura 20 – Diferença entre porosidade e densidade de poro 59
Figura 21 – Dispositivo redirecionador de fluxo 60
Figura 22 - Aneurisma tratado com redirecionador de fluxo 61
Figura 23 – Fotomicrografia após 6 meses de implante do Pipeline 61
Figura 24 – Versões do Dispositivo Silk 62
Figura 25 – Dispositivo de embolização Pipeline 63
Figura 26 – Técnica de liberação do Pipeline 64
Figura 27 – Pipeline com tecnologia Shield 65
Figura 28 – Dispositivos redirecionadores de fluxo disponíveis no mercado 66
Figura 29 – Comportamento do Pipeline em vasos de diferentes calibres 73
Figura 30 – Comportamento do Pipeline em curvas 73
Figura 31 – Efeito do ramo que se origina do interior do aneurisma 76
Figura 32 – Método para medida de aneurisma sacular 84

Figura 33 – Método para medida de aneurisma fusiforme I 85
Figura 34 – Método para medida de aneurisma fusiforme II 85
Figura 35 – Posição do aneurisma no vaso portador (angulação) 85
Figura 36 – Grupos do estudo (com ramo vs sem ramo) 86
Figura 37 – Classificação de oclusão do aneurisma 86
Figura 38 – Protocolo de aquisição de imagens 87
Figura 39 – Acesso femoral pela técnica de Seldinger 88
Figura 40 – Sistema triaxial de acesso 90
Figura 41 – Sistema triaxial no campo operatório 90
Figura 42 – Escolha do diâmetro do PED 91
Figura 43 – Liberação do PED 92
Figura 44 – Angioplastia para expansão do PED 93
Figura 45 – Controle angiográfico imediato 94
Figura 46 – Resultado em um aneurisma paraoftálmico 105
Figura 47 – Resultado em um aneurisma de vertebral 106
Figura 48 – Aneurisma paraoftálmico com oclusão progressiva 107
Figura 49 – Falha de oclusão após 1 ano 107
Figura 50 – Aneurisma com artéria oftálmica originando-se do saco I 108
Figura 51 – Aneurisma com artéria oftálmica originando-se do saco II 108
Figura 52 – Aneurisma com artéria oftálmica originando-se do saco III 109
Figura 53 – Aneurisma fusiforme de tronco basilar 111
Figura 54 – Oclusão da artéria oftálmica 113
Figura 55 – Oclusão da artéria comunicante posterior 115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Os dois grupos de aneurismas tratados 97
Tabela 2 – Características dos pacientes e aneurismas tratados por grupo 100
Tabela 3 – Apresentação clínica dos pacientes no momento do diagnóstico..... 101
Tabela 4 – Aneurismas tratados previamente por grupo 102
Tabela 5 – Número de PEDs utilizados 102
Tabela 6 – Características do tratamento por grupo..... 103
Tabela 7 – Controle angiográfico após 6 e 12 meses do tratamento..... 104
Tabela 8 – Escore na escala de mRs antes e após o tratamento..... 110
Tabela 9 – Avaliação da artéria oftálmica antes e após o tratamento 113
Tabela 10 – Avaliação da comunicante posterior antes e após o tratamento..... 114
Tabela 11 – Avaliação da artéria coroideia anterior antes e após o tratamento 116
Tabela 12 – Análise da associação entre grupo e oclusão total 116
Tabela 13 – Análise da oclusão excluindo tratamento com micromolas..... 117
Tabela 14 – Análise da oclusão excluindo aneurismas do segmento comunicante 118
Tabela 15 – Análise da associação entre grupo e oclusão total ou quase total..... 118
Tabela 16 – Comparação intra e intergrupo para oclusão 119
Tabela 17 – Comparação para oclusão excluindo tratamento com micromolas..... 119
Tabela 18 – Comparação intra e intergrupo para oclusão total ou quase total..... 120
Tabela 19 – Análise univariada para oclusão total 121
Tabela 20 – Análise multivariada para oclusão total..... 122
Tabela 21 – Análise univariada para escore mRs > 2 123
Tabela 22 – Análise multivariada para escore mRs > 2..... 123
Tabela 23 – Análise univariada para complicações..... 124
Tabela 24 – Análise multivariada para complicações 124

LISTA DE ABREVIATURAS

ACoP	Artéria Comunicante Posterior
AChA	Artéria Coroideia Anterior
ACI	Artéria Carótida Interna
AHA	Acrônimo do inglês que representa: American Heart Association
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AngioRM	Angioressonância Magnética
AngioTC	Angiotomografia computadorizada
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASA	Acrônimo do inglês que representa: American Stroke Association
ASPIRe	Acrônimo em inglês que representa: Aneurysm Study of Pipeline in an Observational Registry
AVC	Acidente Vascular Cerebral
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Acrônimo em inglês que representa: Food and Drug Administration
GDC	Acrônimo em inglês que representa: Guglielmi Detachable Coils
GEE	Acrônimo em inglês que representa: Generalized Equations Estimating
HSA	Hemorragia Subaracnóidea
IntrePED	Acrônimo em inglês que representa: International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device
ISUAI	Acrônimo em inglês que representa: International Study of Unruptured Aneurysms Investigators
STROBE	Acrônimo em inglês que representa: Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

mRs	Acrônimo em inglês que representa: Modified Rankin Scale
NIHSS	Acrônimo em inglês que representa: National Institute of Health Stroke Scale
OMS	Organização Mundial de Saúde
PED	Acrômio em inglês que representa: Pipeline Embolization Device
PITA	Acrônimo em inglês que representa: Pipeline for the Intracranial Treatment of Aneurysms
POD	Acrômio em inglês que representa: Para-operational Device
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PREMIER	Acrônimo em inglês que representa: Prospective Study on Embolization of Intracranial Aneurysms with the Pipeline Device
PTFE	Politetrafluoretileno
PUFS	Acrônimo em inglês que representa: Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms
RF	Redirecionador de Fluxo
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia computadorizada
URSS	União das Repúblicas Socialistas Soviéticas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 23

1.1 Epidemiologia do acidente vascular cerebral 23
1.2 Epidemiologia do aneurisma cerebral e da hemorragia subaracnóidea 25
1.3 Fisiopatologia do aneurisma cerebral 29
1.4 Hemorragia subaracnóidea e sua evolução 35
1.5 Tratamento dos aneurismas cerebrais 38
1.6 O fenômeno de recanalização dos aneurismas 52
1.7 O conceito de redirecionamento de fluxo no tratamento de aneurismas cerebrais 55
1.8 Fronteiras científicas e contextualização do estudo 77

2 OBJETIVOS 79

2.1 Objetivo primário 79
2.2 Objetivos secundários 79

3 MATERIAL E MÉTODOS 81

3.1 Considerações éticas 81
3.2 Desenho do estudo 81
3.3 Operadores 82
3.4 Cálculo da amostra 83
3.5 Pacientes 83
3.6 Aquisição de imagens 87
3.7 Protocolo de antiagregação plaquetária 88
3.8 Procedimento endovascular 88
3.9 Análise estatística 94
3.10 Financiamento 96

4 RESULTADOS 97

4.1 Análise descritiva 97
4.2 Resultado - desfecho primário 103
4.3 Resultados – desfechos secundários 109
4.4 Análise estatística – taxa de oclusão 116
4.5 Análises univariada e multivariada 120

5 DISCUSSÃO 125

6 CONCLUSÕES 137

6.1 Desfecho primário 137
6.2 Desfechos secundários 137

7 REFERÊNCIAS 139

8 ANEXOS A 161

9 ANEXOS B 169

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do acidente vascular cerebral

A doença cerebrovascular tem apresentado um aumento em sua incidência em todo mundo determinando grande impacto na saúde de vários países. Um artigo de 2017 incluiu dados referentes a 205 países, entre maio de 2013 e maio de 2016, dos quais 194 eram reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 192 eram membros das Nações Unidas e 182 eram reconhecidos pelo Banco Mundial.[1] Os dados sobre incidência foram compilados através de uma revisão da literatura com ênfase em artigos originais, utilizando-se estudos baseados na população. Também foram computados dados sobre mortalidade da OMS.

Nesse estudo, a incidência do acidente vascular cerebral (AVC) variou de 212/100.000 habitantes/ano na Itália (população com grande proporção de pessoas [19%] com mais de 65 anos de idade) a 205/100.000 habitantes/ ano em Saku, Japão, onde uma pequena parcela da população estava sob risco (7,5% com mais de 65 anos). A incidência ajustada por idade variou de 76/100.000 habitantes/ano em Adelaide, Austrália (2009-10) a 119/100.000 habitantes/ano em Auckland, Nova Zelândia, onde incluíram-se apenas pessoas com mais de 15 anos. A incidência do AVC ajustada por idade foi maior entre os homens comparado com as mulheres em todos países.

Referente à mortalidade, o Cazaquistão apresentou a maior taxa. Os dados mais recentes sobre a Bulgária e Grécia (desde 2012) são similares e elevados (298/100.000 habitantes/ano na Bulgária e 285/100.000 habitantes/ano na Grécia). Os países com menor mortalidade incluem o Qatar (2,2/100.000/ano em 2012), Bahrein (7,5/100.000 habitantes/ano em 2011) e Kuwait (10,4/100.000 habitantes/ano em 2013).

Já em relação à mortalidade relacionada a cada caso, para os primeiros 7 dias, houve variação de 13,1% em Barbados (2000) a 33% em Kobalta (2010). A mortalidade em 28 dias variou de 37-42% na Índia a 10% em Dijon, França (2000-2004).

As estatísticas norte-americanas parecem ser mais confiáveis. Ainda assim, a prevalência estimada do AVC pode variar entre os estudos, uma vez que cada um

deles inclui uma amostra de participantes distinta. Aproximadamente 7,2 milhões de norte americanos com idade igual ou superior a 20 anos relataram ter sofrido um AVC. A prevalência global de AVC foi estimada em 2,7%.[2] Houve uma elevação com o aumento da idade em ambos os sexos.

Há poucos dados sobre a prevalência do acidente vascular cerebral no Brasil.[3] A mortalidade do AVC no Brasil tem sido relatada como a mais elevada na América do Sul para ambos os gêneros. Apesar das mortes relacionadas ao AVC terem declinado nas últimas décadas, os dados mais recentes revelam que os óbitos de etiologia cerebrovascular representam a terceira causa de morte prematura, atrás das doenças coronarianas e homicídios. Entretanto, a redução dos óbitos não é uniformemente distribuída pelo país, ocorrendo principalmente nas áreas mais pobres do país e entre negros.

Estudos de prevalência do AVC no Brasil de acordo com características socioeconômicas são escassos. A maior parte deles foram conduzidos em cidades ou regiões específicas, refletindo mais uma realidade local do que o panorama nacional. A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), um inquérito epidemiológico de base domiciliar com amostra representativa nacional, avaliou a prevalência do AVC no Brasil em 2013.

Na PNS, estimou-se que 2.231.000 pessoas sofreram um AVC e 568.000 apresentaram-se com incapacidade grave. A prevalência pontual foi de 1,6% em homens e de 1,4% em mulheres, já a incapacidade foi de 29,5% em homens e de 21,5% em mulheres. A prevalência aumentou com a idade, nos menos escolarizados, nos residentes da zona urbana, mas sem diferenças em função da raça declarada.

A última atualização do perfil epidemiológico de doenças cardíacas e AVC da AHA (*American Heart Association*), publicado no periódico *Circulation* em 2018[2], revelou que em 2014, nos Estados Unidos, cerca de 7,2 milhões de norte-americanos com idade superior ou igual a 20 anos tiveram um AVC, o que representou uma prevalência de 2,7%. De todos os AVCs, 87% foram isquêmicos, 10% do tipo hemorragia intracerebral e 3% do tipo hemorragia subaracnóidea. As projeções mostram que até 2030 haverá um acréscimo de 3,4 milhões de norte-americanos com idade superior ou igual a 18 anos, representando 3,88% da população adulta, com AVC. Trata-se de um aumento de 20,5% na prevalência se comparado a 2012. A população sob maior risco é de homens hispânicos.

As mulheres apresentam um maior risco de AVC durante a vida. O risco para pessoas entre 55 e 75 anos foi de 1 em 5 para mulheres e de 1 em 6 para homens.

Em 2015, em média, a cada 3 minutos e 45 segundos uma pessoa morreu em decorrência de um AVC. Uma em cada 19 mortes nos EUA ocorreu secundariamente a um AVC. O número de mortes cujo AVC foi a causa alcançou 140.323, com uma taxa ajustada para a idade de 37,6 para cada 100.000 pessoas. Mais mulheres do que homens morrem de AVC uma vez que existe um maior número de mulheres em idade avançada. Conclui-se que entre 2005 e 2015 houve uma redução na taxa de AVC ajustada para a idade de 21,7% (de 48,0 para 100.000 para 37,6 para 100.000). A mortalidade reduziu mais entre pessoas de 65 a 74 anos (-24,3%), 75 a 84 anos (-23,8%) e maiores de 84 anos (-21,3%). Para pessoas mais jovens houve uma redução menos pronunciada. Esta redução geral da mortalidade por AVC é atribuída ao maior controle dos fatores de risco cardiovasculares ao longo destes anos, especialmente o controle da hipertensão arterial sistêmica, prática estimulada por campanhas iniciadas na década de 1970. Os demais fatores de risco cujo maior controle também contribuiu para a redução da mortalidade do AVC foram diabetes mellitus, tabagismo, hiperlipidemia, arritmias cardíacas, fatores nutricionais e sedentarismo.

Baseado nos dados de 2011, após um AVC, 19% dos pacientes cobertos pelo *Medicare* foram internados em centros de reabilitação, 25% receberam alta necessitando de cuidados de enfermagem, enquanto que 12% receberam cuidados de saúde domiciliar. A taxa de reinternação hospitalar nos primeiros 30 dias foi de 14,4%. De todos os pacientes que sofreram um AVC, um terço desenvolveu transtorno depressivo. Dos sobreviventes com mais de 65 anos, após 6 meses de AVC, observou-se que 50% apresentavam hemiparesia, 30% não conseguiam deambular sem ajuda, 46% apresentavam déficit cognitivo, 35% depressão, 19% afasia, 26% ficaram dependentes para suas atividades diárias e 26% foram direcionados para instituições de cuidados.

O custo direto e indireto do AVC de 2013 para 2014 foi de 40,1 bilhões de dólares. Estima-se que entre 2015 e 2035 o custo total médico relacionado ao AVC será de 94,3 bilhões de dólares.

1.2 Epidemiologia do aneurisma cerebral e da hemorragia subaracnóidea

Aneurismas intracranianos saculares são lesões adquiridas que ocorrem em 1 a 2% da população e representam cerca de 80 a 85% dos casos de hemorragia subaracnóidea não-traumática.[4]

Uma análise de 68 estudos envolvendo 83 amostras distintas revelou uma prevalência de aneurismas intracranianos de 3,2%.[5] Já estudos baseados em imagem, nos quais a arteriografia cerebral e a ressonância magnética foram utilizadas, sugerem que a frequência de aneurismas cerebrais saculares na população geral é de 0,5 a 3%.[6,7] Em um estudo de prevalência em população europeia, cerca de 1,8% dos adultos participantes tinham um aneurisma detectado em uma ressonância magnética de rastreamento.[8] Já um estudo chinês, incluindo pacientes entre 35 e 75 anos, mostrou que 7% dos adultos possuíam um aneurisma detectado em angioressonância magnética.[9] Na Noruega, a prevalência de aneurismas intracranianos em angioRM foi de 1,9% e a incidência de hemorragia subaracnóidea na mesma população foi de 16,4% para 100.000 pessoas-ano.[10] Estudos epidemiológicos envolvendo a população brasileira são inexistentes.

Os aneurismas intracranianos ocorrem primariamente em bifurcações de artérias proximais do polígono de Willis. Cerca de 85% das lesões encontram-se na circulação anterior.[11] As localizações mais comuns incluem a artéria carótida interna, a artéria comunicante anterior e a artéria cerebral média. Já na circulação posterior, a localização mais comum é no topo da artéria basilar. Cerca de 20% dos pacientes possuem mais de um aneurisma.[12,13]

Aneurismas não rotos são mais comuns em mulheres do que em homens, com uma proporção de 3 para 1.[14,15] São também mais comuns na idade mais avançada do que em crianças.[16,17] Quando ocorrem em crianças, existem diferenças comparativamente ao adulto, como uma maior ocorrência na circulação posterior (40 a 45%) e uma proporção homem/mulher de 2 para 1.

Estudos metodologicamente perfeitos sobre a epidemiologia de aneurismas cerebrais não rotos e sobre hemorragia subaracnóidea não existem. Portanto, os médicos estão obrigados a lidar com evidência epidemiológica subótima. Dessa forma, as conclusões de alguns estudos têm sido aceitas apesar das limitações científicas em seus desenhos. No pior cenário, os dados são sumarizados e extrapolados para gerar recomendações gerais, *guidelines* ou modelos preditores de risco. Em comunidades científicas relativamente pequenas, o risco de relatar e publicar estudos com vieses pode em parte contribuir para a disseminação de extrapolações não desejadas.

Outro tópico bastante polêmico e questionável é o risco de ruptura dos aneurismas intracranianos. Por exemplo, o comunicado da *American Heart*

Association/ American Stroke Association (AHA/ ASA) sobre o manejo de aneurismas não rotos, publicado em 2015, afirma que a grande maioria dos aneurismas não rotos nunca sangrarão, pois possuem um risco anual de ruptura de 0,25%.[18] O único estudo de longo seguimento (média de seguimento de 18,5 anos/pessoa) sobre aneurismas intracranianos sugere que aproximadamente um terço das pessoas portadores de aneurismas não rotos experimentarão um episódio de hemorragia subaracnóidea em algum momento e cerca de um quarto dos aneurismas (lembrando que algumas pessoas possuem aneurismas múltiplos) romperão durante o seguimento.

Os estudos sobre a história natural dos aneurismas intracranianos não rotos baseiam-se em dados retrospectivos e prospectivos.

Dentre aqueles retrospectivos há uma série de 130 pacientes seguidos durante 8,3 anos.[19,20] Não ocorreu nenhuma ruptura em 102 aneurismas com menos de 10 mm em diâmetro, mas 15 de 51 aneurismas com 10 mm ou mais romperam. O risco de ruptura foi de 3,3% por ano para aneurismas entre 10 e 15 mm, 5,6% por ano para aqueles entre 16 e 25 mm e 8,9% por ano para aqueles maiores do que 25 mm. O tamanho do aneurisma e a interação entre tamanho do aneurisma e idade do paciente foram fatores preditores de ruptura.

O *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA)* publicou dados retrospectivos de 727 pacientes sem história de hemorragia subaracnóidea (HSA) proveniente de um outro aneurisma e 722 pacientes com história de hemorragia subaracnóidea.[15] Para aqueles com história prévia de HSA, a taxa de ruptura foi de 0,5% ao ano para aneurismas com menos de 10 mm de diâmetro, sendo mais elevada do que naqueles pacientes com aneurismas de tamanhos similares, porém sem história de HSA. Para aneurismas de 10 mm ou maiores, o risco foi de 0,7% por ano. Aneurismas do topo da artéria basilar, da circulação posterior e na comunicante posterior tiveram os maiores riscos de ruptura. Os dados foram retrospectivos e houve controvérsia se os pacientes eram representativos de toda população com aneurismas de características similares.

Dados prospectivos também foram publicados pelo ISUIA, incluindo 1.692 pacientes com aneurismas não rotos: 1.077 sem história de HSA e 615 com história de HSA proveniente de outro aneurisma. Os aneurismas foram seguidos durante 14,1 anos. As taxas de ruptura diferiram da série retrospectiva. Esse achado é marcante para aneurismas de 7 mm ou maiores. O risco de ruptura cumulativo em 5 anos para aneurismas da circulação anterior, excluindo aqueles do segmento cavernoso e

comunicante, menores do que 7 mm foi de 0% para aqueles sem história de HSA e de 1,5% para aqueles com história HSA. O risco subiu para 2,6% para aneurismas ente 7 e 12 mm, 14,6% para aqueles entre 13 e 24 mm e 40% para aqueles maiores que 25 mm. O risco foi maior para aneurismas de circulação posterior.[21] O estudo ISUIA é alvo de críticas, sobretudo em função de seu recrutamento não consecutivo. Portanto, os aneurismas com maior risco de ruptura poderiam ter sido excluídos do estudo e terem sido tratados. Uma predileção pelo recrutamento preferencial de aneurismas sabidamente com menor risco de ruptura implicaria numa minimização desse risco.

Dados prospectivos de um grande estudo japonês também foram publicados em 2012.[22] De um total de 6.697 aneurismas não rotos em 5.720 pacientes, 2.722 aneurismas foram submetidos a tratamento cirúrgico e 1.930 foram tratados conservadoramente. Dois terços dos aneurismas ocorreram em mulheres e o tamanho médio foi de 5,7 mm. Ruptura aneurismática ocorreu em 11.660 aneurismas-ano (risco anual de ruptura de 0,95%). A análise multivariada identificou preditores de ruptura, como diâmetro do aneurisma, localização do aneurisma e presença de dilatação aneurismática secundária originando-se no domo do aneurisma. Aneurismas de 5 a 6 mm de diâmetro não tiveram maior risco de ruptura do que aneurismas de 3 a 4 mm, mas o risco aumentou para aneurismas de 7 mm ou maiores. A razão de risco para categorias de tamanho, comparado com aneurismas de 3 a 4 mm, eram os seguintes: 5 a 6 mm, 1,13; 7 a 9 mm, 3,35; 10 a 24 mm, 9,09; e maior do que 25 mm, 76,26. Aneurismas localizados na comunicante anterior e posterior apresentaram maior risco. Não está claro se essa estatística da população Japonesa pode ser extrapolada para a população americana e europeia.

O maior estudo publicado sobre o risco de ruptura de um aneurisma é finlandês, publicado em 2013.[23] Este incluiu 64.349 participantes. Foram observados 437 casos de HSA durante o seguimento (média de 17,9 anos). O risco de HSA foi 20 vezes maior em pacientes hipertensos e tabagistas.

Vários fatores podem confundir os estudos epidemiológicos sobre HSA. Uma vez que a maioria das mortes súbitas ocorrem fora do ambiente hospitalar, a participação da HSA nas mortes pode ser subestimada. Adicionalmente, pacientes moribundos atendidos em centros menores podem em parte não serem transferidos para centos terciários, não recebendo o diagnóstico de HSA.

1.3 Fisiopatologia do aneurisma cerebral

1.3.1 Histologia das artérias intracranianas

A patogênese dos aneurismas intracranianos tem sido debatida por muitos anos e permanece incerta. A suposição geral de que a corrente sanguínea primeiro expande a parede arterial e depois rompe a dilatação aneurismática pode estar correta, entretanto tal suposição não distingue entre diversas doenças que dão origem a aneurismas intracranianos e pode corresponder a uma explicação simplista, na qual o sintoma (que é o aneurisma) é confundido com a doença.[24]

A parede das artérias cerebrais compreende três camadas: íntima, média e adventícia.[25] A íntima consiste em endotélio e em tecido conjuntivo subendotelial. O endotélio está em contato direto com a corrente sanguínea sendo composto por uma única camada de células endoteliais.[26] A lâmina elástica interna, que é importante para fortalecer a parede arterial, separa a camada íntima da média. A média consiste em camadas de células musculares lisas altamente compactadas circundadas por fibras de elastina e colágeno, predominantemente do tipo III.[27] A adventícia é a camada mais externa e consiste em uma rede complexa de fibras de colágeno do tipo I, elastina, nervos e fibroblastos.[28]

Diferentemente das artérias extracranianas, as artérias intracranianas não possuem a lâmina elástica externa, que dividiria as camadas média e adventícia. Além disso, a adventícia é muito fina comparativamente a outros vasos de diâmetro similar em outras partes do corpo. As artérias intracranianas também possuem uma razão parede/lúmen menor do que as artérias extracranianas. Da espessura total da parede arterial, a íntima representa 17%, enquanto que a média e adventícia representam 52% e 31%, respectivamente.[29,30] Estudos por imagem sugerem que a espessura média da parede arterial seja de 0.6 ± 0.12 mm na artéria basilar e de 0.51 ± 0.08 mm na artéria cerebral média.[31-33] Já as artérias intracranianas, porém extradurais, possuem estruturas similares à todas outras grandes artérias. Em contraste, as artérias intradurais são cercadas pelo líquido cefalorraquidiano, que segue na adjacência desses vasos ao entrarem no interior do parênquima. Essa configuração é possibilitada pela presença de espaços perivasculares, chamados de espaços de Virchow-Robin, que representam extensões do espaço subaracnóideo.

1.3.2 Aneurismas saculares

Um aneurisma sacular clássico é uma dilatação focal da parede arterial em uma artéria intracraniana proximal, tipicamente localizado em uma bifurcação e, principalmente, apontando na direção do fluxo sanguíneo na ausência de uma bifurcação.[34] Esse tipo de aneurisma é geralmente chamado, na literatura de língua inglesa, de aneurisma do tipo "*berry*", uma vez que sua morfologia lembra frutos arredondados.

A patogênese dos aneurismas saculares clássicos não é completamente conhecida.[35] Apesar de historicamente os aneurismas intracranianos serem considerados congênitos, estudos subsequentes mostraram que essa suposição estava incorreta, sugerindo que os aneurismas seriam lesões adquiridas causadas por uma combinação de fatores de estresse hemodinâmico (fatores luminais) e respostas defeituosas da parede arterial (fatores extraluminais).[25,36] A localização preferencial dos aneurismas em bifurcações arteriais e uma associação aumentada desses aneurismas às variantes da anatomia arterial, como agenesia da artéria carótida interna, persistência de anastomose carótidobasilar, assimetria do polígono de Willis e fenestrações, corroboram o mecanismo hemodinâmico.[35] Entretanto, fatores hemodinâmicos isoladamente não explicam porque certas doenças do tecido conjuntivo ou genéticas, como doença renal policística, estão associadas ao desenvolvimento de aneurismas intracranianos.[37]

Fatores exógenos, como o tabagismo e consumo de álcool, são associados à formação e ruptura de aneurismas saculares.[38] Análises genômicas mostram uma forte associação de vários *loci* genéticos, como exemplo 18q11.2, 10q24.32, 8q11, 23-q12.1 e 9p21.3, com o desenvolvimento de aneurismas intracranianos.[39] Entretanto, tais *loci* explicam no máximo 5% dos aneurismas intracranianos. Portanto, os testes preditores de riscos genéticos disponíveis não estão bem estabelecidos como métodos de triagem para aneurismas intracranianos.

Os dados disponíveis mostram que os aneurismas intracranianos podem estar associados a múltiplas síndromes genéticas, incluindo doença renal policística dominante, síndrome de Ehlers-Danlos do tipo IV, disrafismo primordial osteodisplásico de Majedwski do tipo II, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Marfam e neurofibromatose do tipo I.[26]

1.3.2.1 Patologia da parede arterial

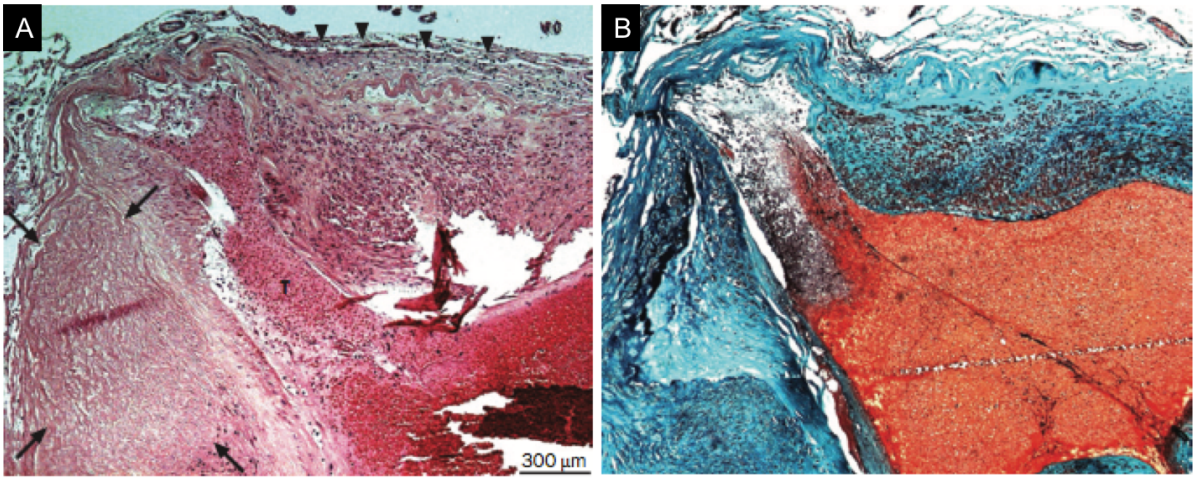
A lâmina elástica interna contém fibras elásticas que fornecem flexibilidade às artérias. Em um vaso normal, a lâmina elástica interna é preservada e homogênea. Nas artérias intracranianas torna-se fragmentada ou desaparece, especialmente no fundo do aneurisma.[24]

Portanto, a interrupção da lâmina elástica interna no local de crescimento do aneurisma é a característica histopatológica marcante da formação dos aneurismas saculares clássicos. A ruptura na lâmina elástica interna pode ser induzida por alterações hemodinâmicas, sobretudo nas bifurcações arteriais. Esse achado justifica a maior prevalência de aneurismas em pacientes portadores de fragmentação da lâmina elástica. As células musculares lisas podem migrar para o interior da íntima, onde proliferam e formam uma hiperplasia miointimal, o que representa uma resposta adaptativa ao estresse hemodinâmico. Nos aneurismas, o endotélio apresenta dois padrões, células endoteliais organizadas linearmente em uma superfície lisa, ou células em uma superfície irregular formada por um aumento da apoptose endotelial e adesão de células sanguíneas.[40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48] A camada média é composta por camadas densas e desorganizadas de células musculares lisas ou por uma quase total ausência de células musculares. A adventícia é composta predominantemente por fibras de colágeno, que podem estar distendidas (Figura 1). A parede do aneurisma pode demonstrar um gradiente espacial, com mudanças degenerativas importantes em direção ao domo do aneurisma.[42,44,45,49,50]

Um estudo de 1999 comparou a parede arterial de aneurismas rotos e não rotos.[42] Os autores mostraram que aneurismas não rotos tendem a ter um endotélio intacto assim como as camadas da camada muscular lisa, com poucos macrófagos e outras células inflamatórias na parede arterial. Ao contrário, aneurismas rotos têm um endotélio fragmentado, poucas células musculares lisas e uma invasão difusa de macrófagos e leucócitos (células T e neutrófilos) no interior da parede do aneurisma. Essas alterações inflamatórias já estão presentes pouco depois da ruptura e não aumentam com o tempo entre a ruptura e o tratamento cirúrgico, sugerindo que a inflamação da parede arterial está presente antes do sangramento e não seria um resultado da ruptura.

Portanto, podemos considerar que a dilatação aneurismática é um sintoma da doença da parede da artéria e não o problema primário.

Figura 1 – Aneurisma sacular clássico roto



A. Fotomicrografia (magnificação de 5x; coloração de hematoxilina eosina) demonstra um aneurisma com trombo intraluminal subagudo, um padrão alternante de afilamento e espessamento da parede arterial, ausência de células musculares lisas (setas) em grande parte da parede e um discreto infiltrado de linfócitos na adventícia (cabeças de seta). **B.** Fotomicrografia (magnificação de 5x; coloração tricomo) mostra a perda da lâmina elástica interna. Abreviação: T=trombo. *Fonte: Kings, 2011.*

1.3.3 Ectasia segmentar

A ectasia segmentar é uma dilatação circunferencial de um segmento arterial intracraniano que é caracterizado histopatologicamente pela degeneração da lâmina elástica interna, afilamento da camada média com resultado da atrofia muscular lisa e deficiência de colágeno e pela presença de hiperplasia intimal, tipicamente sem depósito ateromatoso.[51-54]

1.3.3.1 Patologia da parede arterial

No caso de ectasia segmentar, a superfície arterial parece lisa e nenhum trombo intramural ou justa mural estão presentes.[54] Em contraste com artérias ateroscleróticas dilatadas, as quais possuem uma parede vascular espessada devido a um alargamento da íntima e depósito aterosclerótico, a ectasia segmentar está associada com um lúmen vascular dilatado e uma parede arterial afilada.[55] A ectasia segmentar pode produzir um aneurisma fusiforme, cujo formato é determinado pelo ambiente perianeurismático.

A história natural da ectasia segmentar não é bem conhecida, especialmente por causa de estudos prévios que não identificaram a patologia, os sintomas e a evolução temporal.[56,57]

1.3.4 Aneurisma dissecante

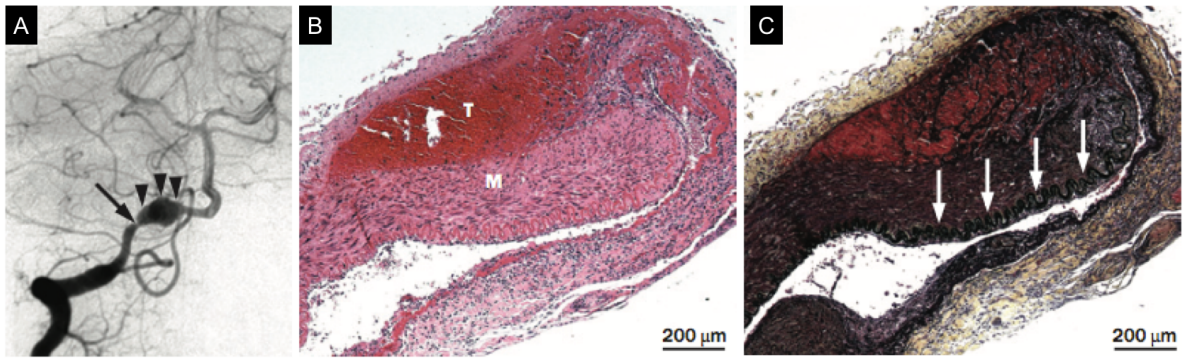
Um aneurisma dissecante é causado pela penetração do sangue circulante no interior da parede arterial. Diferentemente do aneurisma sacular clássico, o aneurisma dissecante usualmente não se origina em locais de bifurcação, tendo, portanto, predileção pelas artérias vertebrais.[58]

1.3.4.1 Patologia da parede arterial

A caracterização histopatológica das dissecções arteriais inclui ruptura súbita do endotélio e da lâmina elástica interna, com entrada do sangue circulante através da íntima.[59] O sangue dissecante se propaga longitudinalmente dentro da parede arterial, estendendo-se entre a lâmina elástica interna e média, dentro da média, ou entre a média e a adventícia, consequentemente criando um pseudoaneurisma.[60] O pseudolúmen pode reentrar no lúmen verdadeiro da artéria, terminar em fundo cego dentro da parede arterial ou romper a adventícia (Figura 2).

A histopatologia da parede do vaso prediz a aparência das dissecções arteriais nas imagens radiológicas; uma dissecção típica demonstra irregularidade da superfície luminal e um segmento proximal de estenose seguido por uma dilatação fusiforme.

Figura 2 – Aneurisma dissecante



A. Angiografia por cateter, injeção em artéria vertebral direita demonstra um estreitamento focal (seta) na artéria vertebral direita indicando o local da lesão intimal e uma dilatação distal (cabeças de seta). **B.** Fotomicrografia (magnificação de 10x; coloração de hematoxilina e eosina) da artéria vertebral demonstra uma lesão completa da íntima e média e um plano de dissecção (trombo) que se propagou da superfície para a média. **C.** Fotomicrografia (magnificação de 10x; coloração de Movat) demonstra uma lâmina elástica interna intacta (setas) distante do local da dissecção. Abreviação: M=média; T=trombo. *Fonte: Krings, 2011.*

1.3.5 Aneurisma com hemorragia intramural

Hemorragias repetidas intramurais ou justa murais é o mecanismo que produz os aneurismas parcialmente trombosados, sejam serpentiformes ou aparentemente saculares. O processo patogênico subjacente é relacionado a uma dissecção arterial que continua a crescer devido à hemorragia intramural ou justa mural, seja dentro da parede arterial ou entre a parede arterial e o trombo antigo na periferia do lúmen. Aneurismas serpentiformes parcialmente trombosados são caracterizados por ramos arteriais que se originam de um canal vascular irregular serpenginoso.[61] Uma imagem transversal da parede arterial permite uma diferenciação entre esses aneurismas fusiformes parcialmente trombosados e ectasia segmentar sem trombo mural. Similarmente, a imagem da parede arterial permitirá a diferenciação entre os aneurismas saculares clássicos e os aneurismas semelhantes aos saculares, mas com hemorragia intramural através da visualização do hematoma de diferentes idades dentro da parede arterial desses últimos (Figura 3).

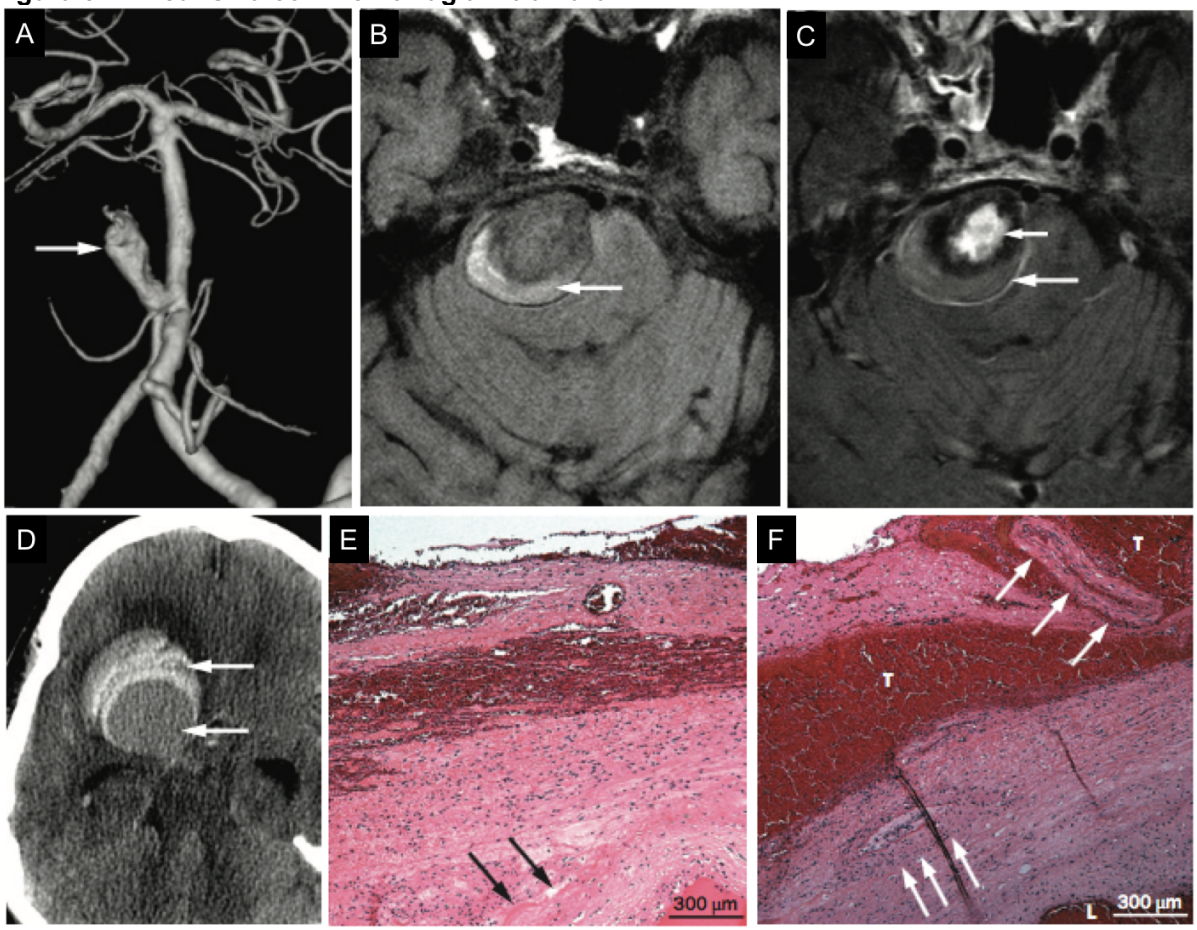
1.3.5.1 Patologia da parede arterial

O lúmen angiográfico de um aneurisma intracraniano pode mudar de tamanho durante o tempo devido à formação ou resolução de trombo intraluminal.[62] Imagens de cortes transversais demonstraram que aneurismas gigantes também podem mudar de tamanho como resultado de uma hemorragia no interior da parede arterial ou entre o trombo intraluminal antigo e a parede arterial.[63-65]

A localização da hemorragia recente distante do lúmen sugere que fatores extraluminais, ao invés de estresse hemodinâmico, são importantes no crescimento desse tipo de aneurisma. Alguns estudos mostram aumento contínuo do tamanho desses aneurismas, apesar da completa trombose do lúmen, o que corrobora o papel de fatores extraluminais no crescimento. Aneurismas gigantes possuem uma rica rede de finos vasos dentro da parede arterial.[66,67]

A análise histopatológica de aneurismas gigantes mostra canais de capilares organizados no interior do trombo, sugerindo que a proliferação desses recém-formados capilares no interior do trombo poderia trazer sangue do interior do vaso para o trombo, ocasionando novas hemorragias no interior da parede arterial.[68]

Figura 3 – Aneurisma com hemorragia intramural



A. Angiografia por cateter com reconstrução tridimensional demonstra um aneurisma irregular (seta) originando-se da artéria basilar. **B.** Imagem por ressonância magnética ponderada em T1 em alta resolução mostra uma lesão hiperintensa em crescente (seta) na periferia do aneurisma sugerindo hemorragia subaguda distante do lúmen do aneurisma. **C.** Imagem por RM ponderada em T1 de alta resolução com administração de gadolínio intravenoso evidencia o lúmen arterial (seta pequena) distante da hemorragia. Um fino aro de contraste (seta grande) está presente ao longo da superfície externa do aneurisma sugerindo a presença de *vasa vasorum* na porção externa da parede do aneurisma. **D.** Em um paciente diferente, a imagem tomográfica axial não contrastada demonstra uma lesão arredondada com um crescente periférico hipoatenuante (seta superior) em torno de uma região bem definida de baixa atenuação de localização central (seta inferior). O crescente periférico tem uma aparência em camadas (casca de cebola), típica de um aneurisma com hemorragia intramural. Há edema circundando o aneurisma. **E e F.** Fotomicrografias (magnificação de 5x; coloração de hematoxilina e eosina) demonstram uma lâmina elástica interna incompleta (setas no E), *vasa vasorum* (setas no F) e hemorragia aguda dentro da parede do aneurisma. A hemorragia circunda a *vasa vasorum* (canto superior direito), distante do lúmen. Abreviação: L=lúmen; T=trombo. *Fonte: Krings, 2011.*

Outros tipos de aneurismas, mais raros, foram descritos, como os aneurismas micóticos, neoplásicos, traumáticos e aqueles relacionados à imunodeficiência.

1.4 Hemorragia subaracnóidea e sua evolução

A hemorragia subaracnóidea representa 5% de todos tipos de AVCs.[69] Portanto, ela é bem menos comum do que o AVC isquêmico e a hemorragia

intracerebral. Entretanto, como acomete pacientes mais jovens e possui alta morbimortalidade, o impacto sobre anos de vida perdidos é similar aos demais tipos de AVC mais frequentes.[70]

A hemorragia subaracnóidea aneurismática caracteriza-se por extravasamento de sangue para o espaço subaracnóideo em quase todos os casos. Sangramento intraventricular ou para o interior do cérebro em si pode ocorrer, mas para o espaço subdural é menos comum (<5%).[71]

A lesão cerebral secundária à hemorragia subaracnóidea ocorre em duas fases. Existe uma lesão cerebral aguda que é refletida pelo estado neurológico precoce do paciente, que é causada por isquemia global transitória e efeitos tóxicos do sangue subaracnóideo. A destruição direta do cérebro por hematoma intracerebral é outro fator envolvido.[71,72] A hemorragia subaracnóidea é única, na medida que existe uma fase de injúria tardia, na qual a deterioração neurológica devido à isquemia cerebral pode se desenvolver em um terço dos pacientes entre 3 e 14 dias após o sangramento.[73]

Nesse cenário, ocorre uma resposta sistêmica à hemorragia subaracnóidea que pode afetar os pulmões (edema pulmonar, síndrome de desconforto respiratório agudo), o coração (arritmias, alterações de contratilidade), o equilíbrio hidroeletrolítico e pode causar síndrome da resposta inflamatória sistêmica.[74] Mecanismos comuns dessa resposta sistêmica são um aumento da atividade do sistema nervoso simpático, peptídeos natriuréticos, ativação da renina ou angiotensina e citocinas inflamatórias.

1.4.1 Diagnóstico

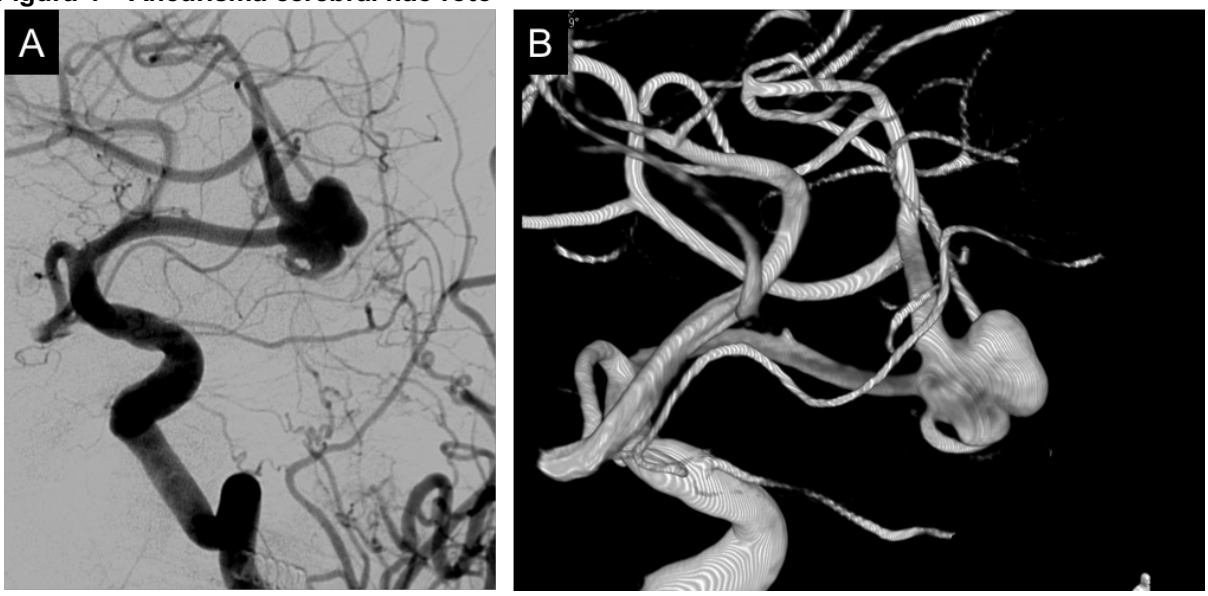
Os aneurismas cerebrais não rotos na maioria das vezes são achados incidentais após a realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética do encéfalo devido sintomas não relacionados. Raramente tais aneurismas podem provocar cefaleia, déficits focais por efeito de massa ou convulsão, geralmente relacionados aos aneurismas de maiores tamanhos. O rastreamento em populações de alto risco é recomendado apenas em casos muito específicos.

Enquanto que a maioria dos aneurismas cerebrais não rotos é assintomática, os rotos podem ser facilmente diagnosticados devido aos sintomas clássicos que ocorrem na maioria dos casos.[75] A pior dor de cabeça da vida é um sintoma cardinal. Cerca de 70% dos pacientes apresentam cefaleia na apresentação, que é súbita

(explosiva, definida como uma dor que alcança a intensidade máxima em menos de 1 minuto do início) em 50% dos casos. O início súbito da dor é uma característica mais importante para o diagnóstico do que a intensidade.[76] Cefaleia é o único sintoma em cerca da metade dos pacientes; no restante há náusea, vômitos, perda de consciência transitória ou persistente ou déficit neurológico focal. Um estudo mostrou que até 12% dos pacientes com hemorragia subaracnóidea foram inicialmente não diagnosticados, a maioria recebendo o diagnóstico equivocado de enxaqueca ou cefaleia tensional.[77] O diagnóstico incorreto ocorre mais frequentemente em pacientes neurologicamente intactos que reclamam apenas de cefaleia. Esse equivoco está relacionado a aumento de chance de morte e déficit neurológico incapacitante.

A tomografia de encéfalo sem contraste é o método de escolha para o diagnóstico da hemorragia subaracnóidea.[78] A não realização da tomografia é o principal fator que leva ao diagnóstico incorreto.[77] Em casos duvidosos uma punção lombar para análise do líquor pode ser útil. Um aumento no número de hemácias e produtos da hemoglobina no líquor é evidência de hemorragia subaracnóidea. Um fator de confusão é a contaminação do líquor com sangue externo do trajeto da agulha. Nenhum método é totalmente confiável para diferenciar uma punção traumática de um líquor realmente contendo sangue.

Figura 4 – Aneurisma cerebral não roto



A. Angiografia por cateter mostra aneurisma em bifurcação da artéria cerebral média esquerda. **B.** Reconstrução tridimensional revela detalhes do aneurisma, como a presença de tronco inferior originando-se do interior do saco. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Uma vez que o diagnóstico de hemorragia subaracnóidea é realizado ou mesmo nas situações em que se suspeita de um aneurisma não roto, a realização de imagem vascular é recomendada para identificar um possível aneurisma.[79] A angiografia cerebral com reconstrução tridimensional é o padrão ouro para o diagnóstico e planejamento terapêutico (Figura 4).

As desvantagens da angiografia seriam o custo, menor disponibilidade, maior tempo para a realização e riscos.[79] Outros métodos alternativos para o diagnóstico e caracterização dos aneurismas intracranianos são a angiotomografia e a angioressonância.

1.4.2 Prognóstico

Apesar das melhorias no atendimento, a mortalidade da hemorragia atinge 8,3% a 66,7%.[80] A média de pacientes que morrem antes de chegarem ao hospital é de 8,3%.[81] É estimado que 55% dos pacientes ficam independentes, 19% tornam-se dependentes e 26% morrem.[81]

Fatores relacionados a pior prognóstico incluiriam estado neurológico pior na admissão, idade avançada, tratamento do aneurisma através de clipagem ao invés de embolização, hemorragia subaracnóidea mais volumosa em TC, história de hipertensão arterial, aneurismas maiores e aneurismas de circulação posterior.[82]

A longo prazo, muitos pacientes que sobrevivem à hemorragia subaracnóidea continuam a apresentar declínio cognitivo, piora da qualidade de vida, do humor e fadiga.[83] Pacientes que tiveram hemorragia subaracnóidea têm uma chance 15 vezes maior de apresentarem um segundo evento em comparação com a população geral.[84] A razão da mortalidade a longo prazo em relação a população geral é de 1:5, sobretudo em função de doença cardiovascular e cerebrovascular.[85]

1.5 Tratamento dos aneurismas cerebrais

Devido ao comportamento bastante agressivo dos aneurismas rotos, estes devem ser tratados o mais rápido possível, visando evitar o ressangramento.[86,87] Mas, se por um lado existe consenso de que aneurismas rotos devem ser tratados, o manejo de aneurismas não rotos ainda gera controvérsia. O tratamento preventivo se justifica quando o seu risco é baixo comparado à história natural do aneurisma.

A decisão de tratá-los baseia-se sobretudo nos resultados do estudo ISUIA, que melhor caracterizou a história natural dos aneurismas intracranianos. Está bem estabelecido que quanto maior o aneurisma maior a chance de romper. Portanto, a decisão de tratar um aneurisma não roto leva sempre em consideração o seu diâmetro.[21]

Outro fator importante a ser considerado é a localização dos aneurismas. Aqueles localizados na circulação posterior apresentam risco maior quando comparados a aneurismas de mesmo diâmetro localizados na circulação anterior.[21]

Outros estudos, incluindo um grande número de pacientes, corroboraram com os achados do ISUIA, quanto ao tamanho e localização dos aneurismas e risco de ruptura, dentre eles um estudo Japonês e outro Finlandês.[22,23]

Tentativas de se desenvolver modelos de predição de risco de ruptura de aneurismas se mostraram falhos. Portanto, a decisão de se tratar um aneurisma não roto deve obrigatoriamente considerar não só o seu tamanho e localização, mas também a morfologia do aneurisma, sua taxa de crescimento, história familiar, hemorragia subaracnóidea prévia proveniente de outro aneurisma, bem como a idade, presença de comorbidades, expectativa de vida e questões psicológicas do paciente.[18]

O tratamento dos aneurismas cerebrais, previamente realizado exclusivamente por via cirúrgica aberta, vem apresentando significativas mudanças de paradigma nos últimos anos após a introdução e evolução do tratamento endovascular.

Desde o advento das espirais metálicas destacáveis de Guglielmi, na década de 90, vários trabalhos têm mostrado a eficácia e segurança do tratamento endovascular dos aneurismas, estejam eles rotos ou não.[87,88]

Diversos estudos desde então vem mostrando a superioridade do tratamento endovascular em comparação ao tratamento cirúrgico, tanto para aneurismas não rotos quanto rotos. Os pacientes tratados por via percutânea apresentam melhor evolução clínica. Além disso, as taxas de ressangramento após o tratamento são equivalentes.[21,89-91]

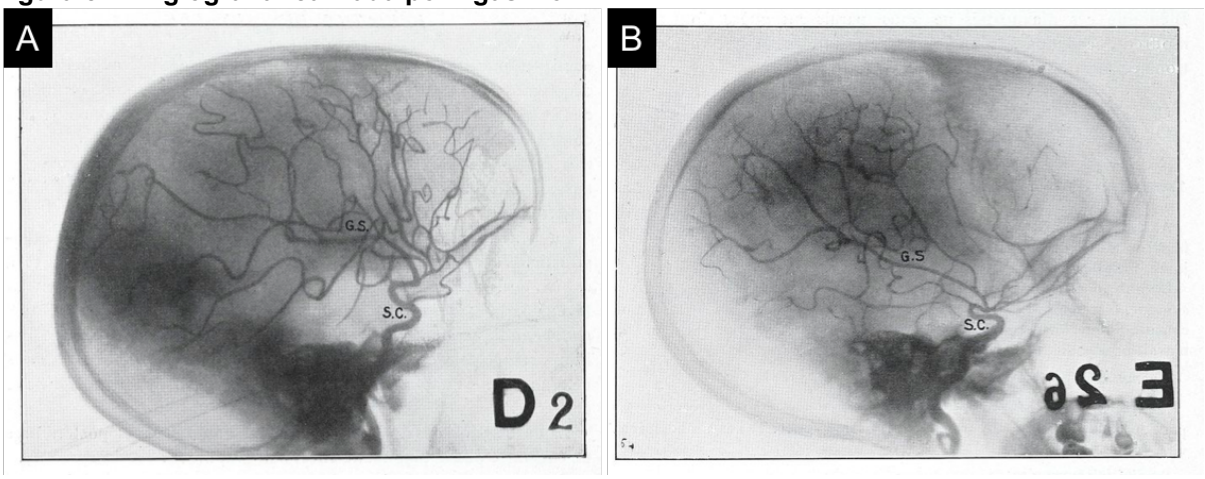
1.5.1 Histórico do tratamento endovascular dos aneurismas cerebrais

1.5.1.1 Angiografia cerebral

A angiografia cerebral foi desenvolvida em 1927 por Antônio Caetano de Abreu Feire de Resende, um neurocirurgião português, conhecido popularmente como António Egas Moniz. Portanto, foi a primeira vez em que se conseguiu obter imagens angiográficas da circulação intracraniana (Figura 5).[92,93]

Moniz experimentou uma grande variedade de meios de contraste até determinar aquele que fornecia radiopacidade suficiente no raio-x, mas ao mesmo tempo baixa toxicidade. Após algumas tentativas, ele finalmente conseguiu adquirir imagens dos vasos cerebrais através da injeção direta de iodeto de sódio na artéria carótida cervical.[92,93]

Figura 5 – Angiografia realizada por Egas Moniz



A e B. Imagens angiográficas obtidas por Egas Moniz através da punção direta da artéria carótida e injeção do meio de contraste. *Fonte: Moniz, 1933.*

1.5.1.2 O desenvolvimento das técnicas percutâneas

Nenhuma contribuição impactou o desenvolvimento da radiologia intervencionista quanto o método de introdução de cateteres de modo percutâneo no interior de vasos desenvolvido por Sven-Ivar Seldinger.[94]

O radiologista sueco, Seldinger, desenvolveu em 1953 um método no qual o vaso era perfurado por uma agulha, e por meio dessa um fio guia era introduzido. Sobre o fio guia uma bainha ou cânula poderia ser passada até atingir o interior do vaso. Após passar a bainha o fio guia era retirado. Isso possibilitou o desenvolvimento da angiografia diagnóstica moderna, por via femoral, assim como procedimentos

terapêuticos, nos quais o acesso direto ao vaso a ser tratado não era mais necessário.[94]

1.5.1.3 Microcateteres e a navegação nos vasos intracranianos

A ideia de se utilizar os vasos sanguíneos como vias naturais para alcançar lesões vasculares cerebrais estimulou o desenvolvimento de vários dispositivos que permitissem a navegação cerebral, isto é, microcateteres.[92]

A tortuosidade, delicadeza e diâmetro reduzido das artérias intracranianas, assim como a presença do sifão carotídeo, sempre foram obstáculos importantes para essa navegação.[92] Os investigadores pioneiros, no passado, dedicaram seus esforços para superar o desafio de cateterizar os vasos cerebrais com segurança.

A história da navegação endovascular intracraniana começou com o trabalho de dois neurocirurgiões do Hospital Universitário de Georgetown em Washington, Luessenhop e Velasquez, que relataram a primeira cateterização de vasos intracranianos em 1964. Eles utilizaram uma câmara de vidro, conectada cirurgicamente à artéria carótida externa, para navegar um tubo de silicone no interior da artéria carótida interna e artérias intracranianas (Figura 6).[95]

Em uma ocasião, a ponta distal do cateter foi insuflada, como um balão, para temporariamente ocluir o colo de um aneurisma grande da artéria comunicante posterior. Eles concluíram que a manipulação intraluminal das artérias intracranianas ao nível do polígono de Willis era possível tecnicamente e bem tolerada pelos vasos cerebrais.[65] Além disso, os dois autores profetizaram, “o cateterismo assim como a embolização das artérias intracranianas podem vir a ter aplicação terapêutica, sobretudo no tratamento de aneurismas e malformações arteriovenosas”.

Em 1964, Luessenhop e Velasquez tentaram pela primeira vez na história, sem sucesso, tratar um aneurisma intracraniano utilizando-se um balão, por via endovascular .[96]

Em 1965, Alksne e Fingerhut relataram os resultados de um experimento utilizando um magneto e esferas de ferro de 3 micra de diâmetro diluídas em polivinil pirrolidona a 25% na tentativa de ocluir artérias e aneurismas. A solução era injetada na aorta descente de um cachorro, enquanto que um magneto aplicado externamente à artéria femoral do cachorro, onde foi confeccionado um aneurisma, direcionava as esferas de forma a ocluir a artéria femoral em um caso e o aneurisma em outro.[97]

Figura 6 – Câmara de vidro desenvolvida por Luessenhop

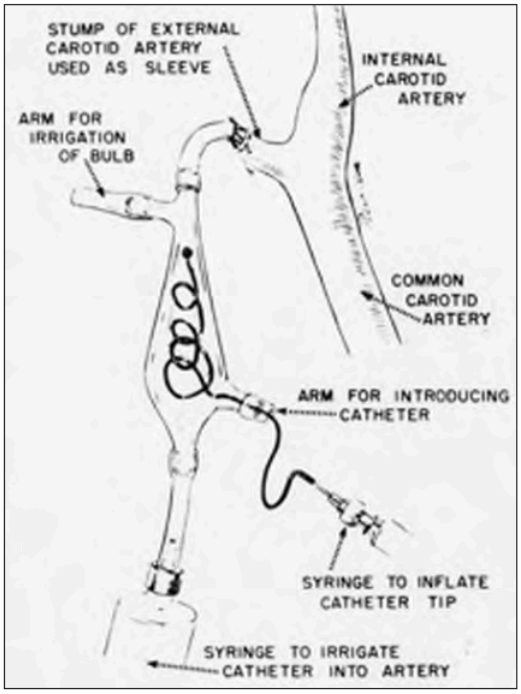


Ilustração mostra o mecanismo desenvolvido por Luessenhop para o primeiro cateterismo das artérias intracranianas. *Fonte: Luessenhop, 1964.*

Em 1966, Frei publicou um estudo pioneiro com a utilização de microcateter.[98] Foi desenvolvido no Departamento de Eletrônica do Instituto de Ciência de Israel um novo microcateter, que foi chamado de POD (*Para-Operational Device*). Ele foi desenvolvido para permitir o cateterismo superseletivo com mínimo trauma vascular.

A porção proximal do microcateter era feita de polietileno e a distal de borracha de silicone macio. A ponta distal possuía apenas 1,3 mm de diâmetro externo e 7 cm de comprimento. Fixado à ponta do microcateter havia um magneto de 1 mm de diâmetro. Através da aplicação de um campo magnético externo, movimentos na ponta do microcateter eram provocados, de forma a tornar possível sua navegação no interior dos vasos.

Frei e colaboradores anteviram que a utilização da eletrotrombólise tornaria possível o tratamento endovascular de aneurismas cerebrais.

Youth e colaboradores do serviço de Neurocirurgia do Massachusetts General Hospital construíram em 1967 um sistema magnético para navegação de microcateteres, baseado nos princípios de Frei.[99] Tais microcateteres possuíam a ponta destacável, que se desprendia ao se aplicar uma corrente elétrica através de um fio de cobre no interior do cateter. Alguns desses conceitos ainda estão em uso 50 anos depois.

Um marco fundamental para o desenvolvimento da técnica endovascular aconteceu em meados dos anos 80, quando Engelson, um engenheiro biomecânico, trabalhando em uma pequena empresa (*Target Therapeutics*), teve a ideia de modificar a tecnologia dos microcateteres existentes.[92]

Engelson desenvolveu um microcateter com rigidez variável, mais firme proximal e mais macio distal, que permitia a passagem em seu interior de um microfio guia maleável e moldável, chamando-o de "*Tracker*". Essa nova tecnologia simplificou a navegação intracraniana, sem a necessidade de aplicar forças externas, como campos magnéticos (Figura 7).[92]

A técnica "*over-the-wire*", isto é, navegação sobre um fio, abriu as portas para o desenvolvimento de toda a intervenção endovascular neurológica moderna.

Figura 7 – Patente do microcateter Tracker

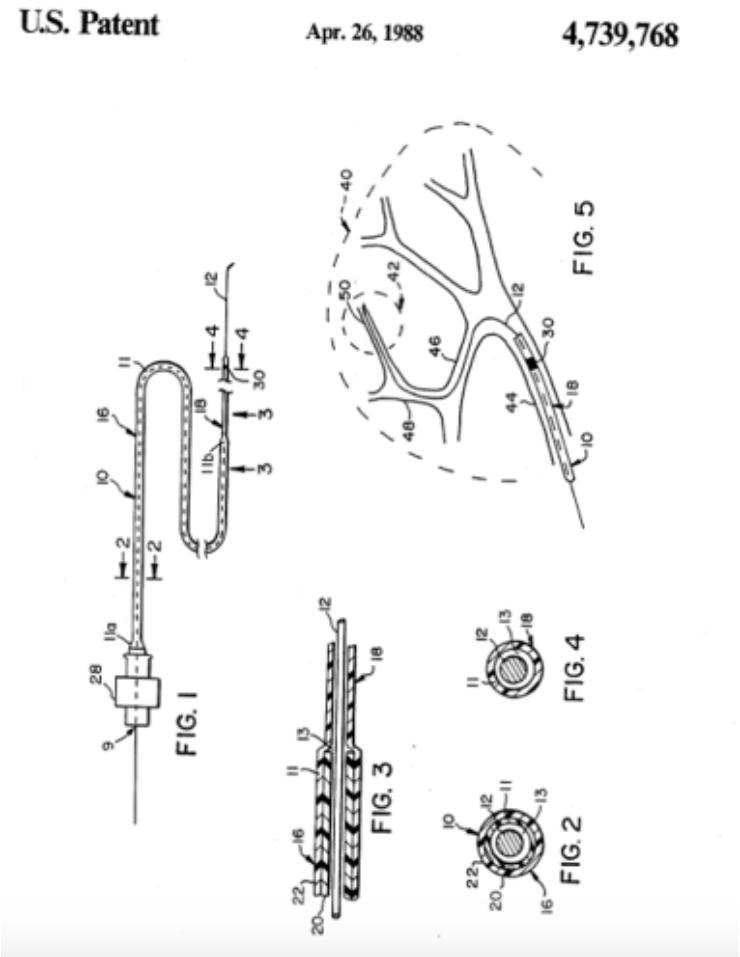


Imagem da patente do microcateter Tracker registrada em 1988 nos Estados Unidos. *Fonte: https://patents.google.com/patent/US4739768B1/em.*

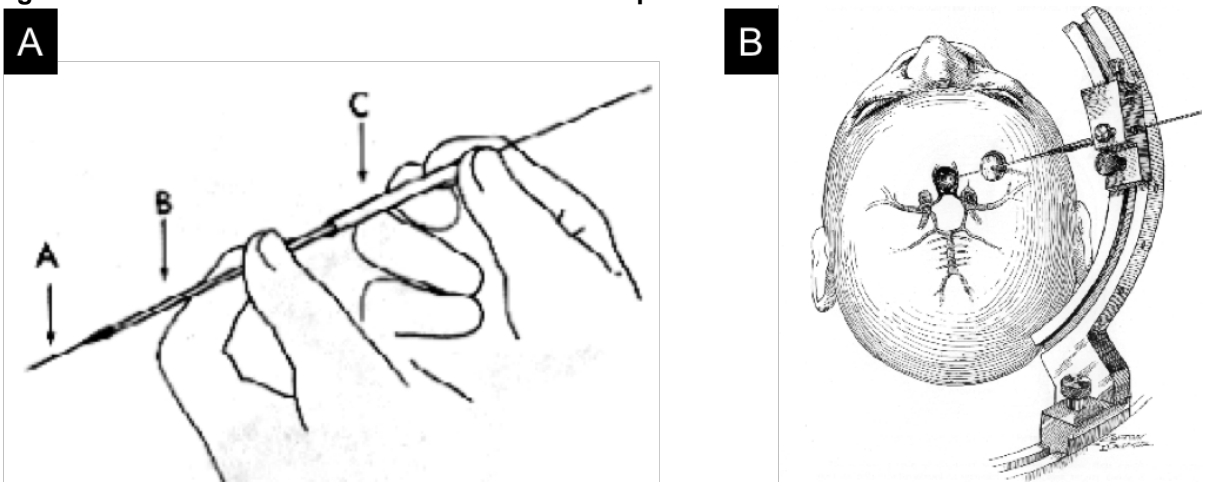
1.5.1.4 Primeiros tratamentos percutâneos de aneurismas intracranianos

Enquanto Alksne experimentava o uso de partículas de ferro como material embolizante, Mullan, em Chicago, durante a década de 60, concentrou seus esforços no desenvolvimento da tecnologia de induzir a trombose do saco aneurismático através do uso de uma corrente elétrica.[100-101]

Ao invés de utilizar a via endovascular, os aneurismas eram diretamente puncionados, com auxílio de estereotaxia e, por meio de agulhas, fios de cobre eram inseridos no interior dos aneurismas.[100-101] Após a punção do aneurisma, uma corrente de 200 a 2.000 miliampères era aplicada em um eletrodo durante 1 a 2 horas (Figura 8). Uma arteriografia a cada 30 minutos controlava a progressão da trombose do aneurisma.

Apesar dos resultados animadores no início, o controle do grau de trombose do aneurisma era extremamente difícil, o que limitou o uso da técnica.

Figura 8 – Tratamento de aneurisma desenvolvido por Mullan



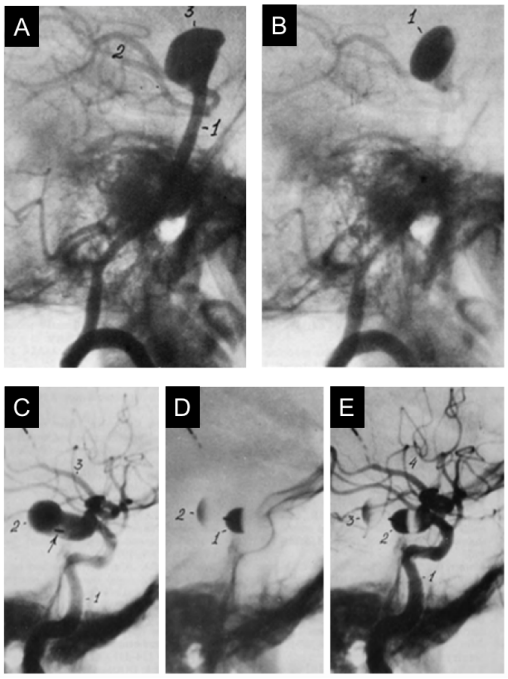
A. Ilustração de agulha utilizada para realizar a punção e eletrotrombose do aneurisma. **B.** Ilustração da punção estereotáxica de um aneurisma de artéria comunicante anterior. *Fonte: Mullan, 1965.*

Em 1973, na antiga URSS, Serbinenko começou a tratar aneurismas intracranianos seletivamente, utilizando um balão de látex destacável.[102]

No mesmo ano, Cares introduziu o mesmo conceito nos EUA.[103] Na década de 70, Debrun tratou alguns aneurismas intracavernosos com o uso de balão destacável.[104]

Serbinenko e seu sucessor, Shcheglov trataram até a década de 90, centenas de aneurismas intracranianos dessa forma (Figura 9).

Figura 9 – Primeiro tratamento endovascular realizado por Serbinenko



A e B. Angiografia mostra aneurisma de topo de basilar preenchido por balão destacável. **C a E.** Imagens angiográficas revelam aneurisma do segmento comunicante da artéria carótida interna preenchido por dois balões. *Fonte: Serbinenko, 1974.*

1.5.1.5 As espirais destacáveis

O tratamento endovascular mudou nos anos 90, da oclusão por balão para a oclusão com micromolas. Tal mudança ocorreu em função de uma insatisfação frente à impossibilidade dos balões se adaptarem ao formato do aneurisma e determinar o preenchimento por completo de todo seu volume.

Esse fato coincidiu com o desenvolvimento de microcateteres de mais fácil navegação e mais seguros, que possibilitavam o cateterismo superseletivo dos aneurismas.

Em 1988, Hilal, da Universidade de Columbia, Nova Iorque, relatou o primeiro tratamento de aneurismas com espirais. Estas tinham por objetivo ocupar espaço no interior do aneurisma e determinar a trombose do mesmo. Entretanto, as espirais eram rígidas e uma compactação densa no interior do aneurisma não era possível. Além disso, elas não eram reposicionáveis, dessa forma, uma inserção em posição inadequada não poderia ser corrigida. Tais características tornavam esse tratamento muito limitado, sendo utilizado em casos muito selecionados.[105]

Outros autores, como Dowd, Arnaud e Higashida relataram a utilização de espirais de platina para o tratamento seletivo de aneurismas, no início da década de 90.[106-108]

Visando superar as limitações do tratamento dos aneurismas intracranianos com balões e tornar o uso das micromolas mais seguro, um neurocirurgião italiano, chamado Guido Guglielmi, desenvolveu em 1989, uma espiral de platina (micromola) desta vez, muito macia, de destacamento controlado, que poderia ser reposicionada.[109]

A espiral era inserida no interior do aneurisma através de um microcateter. Caso a posição não estivesse satisfatória, por exemplo, ocupando o interior do vaso portador do aneurisma, a espiral poderia ser retirada e reposicionada. Após conseguir uma posição satisfatória, uma corrente elétrica era aplicada ao fio de entrega da mola, determinando o seu destacamento (Figuras 10 e 11). Dessa forma, várias espirais poderiam ser inseridas no interior do aneurisma, até se obter uma oclusão satisfatória.[109] Tal espiral recebeu o nome de seu inventor, GDC, Guglielmi *Detachable Coil*.[109]

As espirais de platina utilizadas atualmente no tratamento dos aneurismas intracranianos utilizam basicamente os mesmos princípios criados por Guglielmi, com mínimos aperfeiçoamentos.

Figura 10 – Técnica desenvolvida por Guglielmi

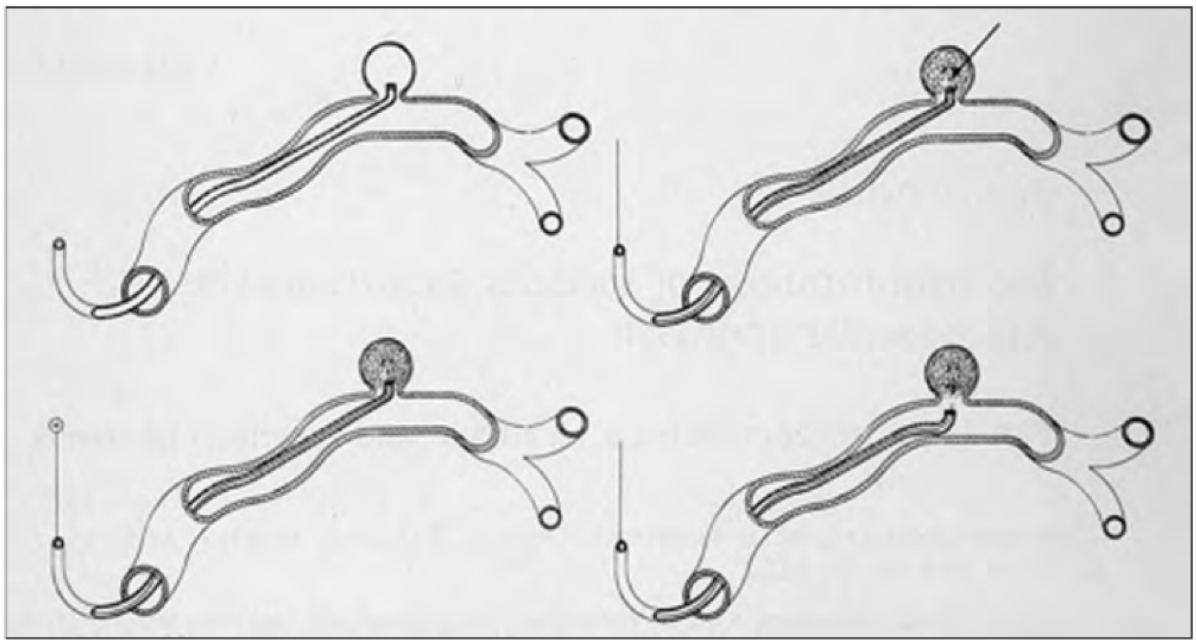
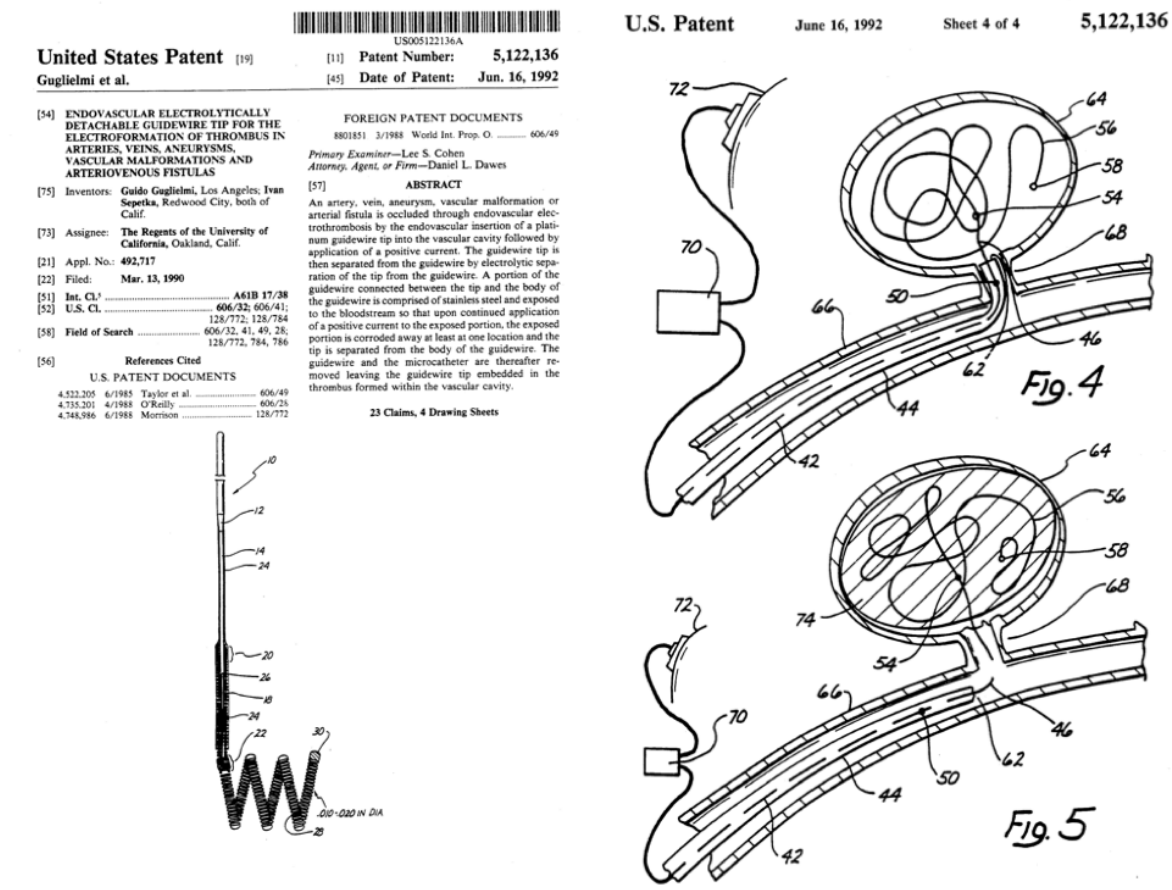


Ilustração esquemática mostra a técnica de oclusão endovascular de aneurismas com espirais destacáveis de platina (micromolas). Primeiro se posiciona um microcateter no interior do aneurisma. A seguir, através do lúmen do microcateter, são inseridas diversas micromolas. *Fonte: Guglielmi, 1991.*

Figura 11 – Patente das espirais destacáveis de platina



US005122136A

United States Patent [19]
Guglielmi et al.

[11] Patent Number: 5,122,136
[45] Date of Patent: Jun. 16, 1992

[54] ENDOVASCULAR ELECTROLYTICALLY DETACHABLE GUIDEWIRE TIP FOR THE ELECTROFORMATION OF THROMBUS IN ARTERIES, VEINS, ANEURYSMS, VASCULAR MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAS

[75] Inventors: Guido Guglielmi, Los Angeles; Ivan Sepetka, Redwood City, both of Calif.

[73] Assignee: The Regents of the University of California, Oakland, Calif.

[21] Appl. No.: 492,717

[22] Filed: Mar. 13, 1990

[51] Int. Cl.[5] A61B 17/38

[52] U.S. Cl. 606/32; 606/41; 128/772; 128/784

[58] Field of Search 606/32, 41, 49, 28; 128/772, 784, 786

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,522,205	6/1985	Taylor et al.	606/49
4,735,201	4/1988	O'Reilly	606/28
4,748,986	6/1988	Morrison	128/772

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

8801851 3/1988 World Int. Prop. O. 606/49

Primary Examiner—Lee S. Cohen
Attorney, Agent, or Firm—Daniel L. Dawes

[57] ABSTRACT

An artery, vein, aneurysm, vascular malformation or arterial fistula is occluded through endovascular electrothrombosis by the endovascular insertion of a platinum guidewire tip into the vascular cavity followed by application of a positive current. The guidewire tip is then separated from the guidewire by electrolytic separation of the tip from the guidewire. A portion of the guidewire connected between the tip and the body of the guidewire is comprised of stainless steel and exposed to the bloodstream so that upon continued application of a positive current to the exposed portion, the exposed portion is corroded away at least at one location and the tip is separated from the body of the guidewire. The guidewire and the microcatheter are thereafter removed leaving the guidewire tip embedded in the thrombus formed within the vascular cavity.

23 Claims, 4 Drawing Sheets

U.S. Patent June 16, 1992 Sheet 4 of 4 5,122,136

Fig. 4

Fig. 5

Imagem da patente da espiral destacável de platina desenvolvida por Guglielmi, registrada em 1992 nos Estados Unidos. *Fonte: https://patents.google.com/patent/US5122136/em.*

Um número cada vez maior de aneurismas nas mais variadas localizações começou a ser tratado através da embolização.

Raymond e Roy[110] relataram em 1997 o resultado do tratamento endovascular de 75 aneurismas rotos, nos quais obteve-se oclusão total em 40%, oclusão subtotal em 37% e oclusão parcial em 16%. Desfecho clínico bom e excelente foi alcançado em 72% dos casos.

Entretanto, até esse momento, a população tratada através dessa técnica incluía quase que somente pacientes que não eram bons candidatos para a cirurgia de clipagem e ou aqueles aneurismas com a morfologia bastante favorável para o tratamento endovascular.

1.5.1.6 Os aneurismas de colo largo e as soluções para seu tratamento

A técnica endovascular nos anos 90 começou a se difundir rapidamente. Nesse momento, iniciaram-se as tentativas de tratar não só aqueles pacientes que

eram candidatos ruins para o tratamento cirúrgico convencional, mas utilizar a embolização como primeira linha de tratamento.

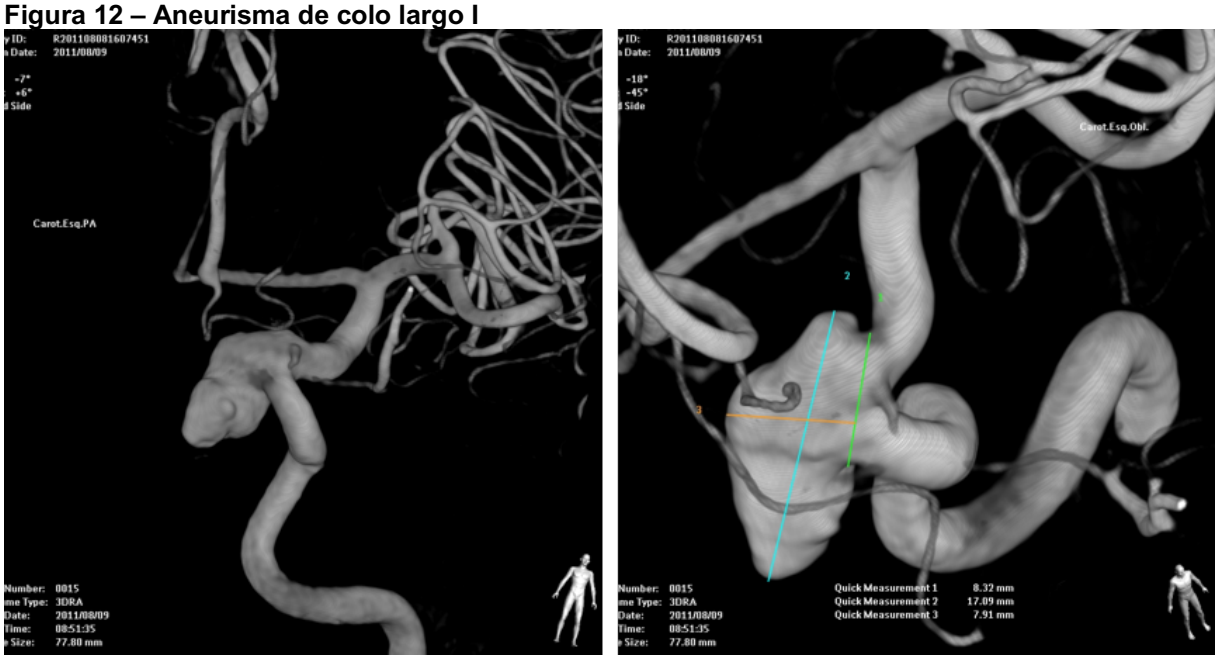
Grande importância passou a ser dada às dimensões do aneurisma e de seu colo. Zubillaga[111] mostrou que o tamanho do colo do aneurisma era fator determinante se um aneurisma poderia ser totalmente ocluído. Considerando um colo maior do que 4 mm como largo, observou-se que oclusão total era obtida em 72% dos aneurismas com colo estreito, em contraste com apenas 15% nos aneurismas de colo largo.

Assim, esse autor concluiu que o tratamento endovascular para aneurismas de colo largo resultava em oclusões subtotais ou parciais na grande maioria dos casos, devendo ser reservado para lesões não passíveis de tratamento cirúrgico convencional através de clipagem.[111]

Adicionalmente, a relação entre a maior medida do aneurisma e a medida do colo mostrou-se crítica para determinar a possibilidade de tratamento endovascular e a oclusão total utilizando-se apenas micromolas.

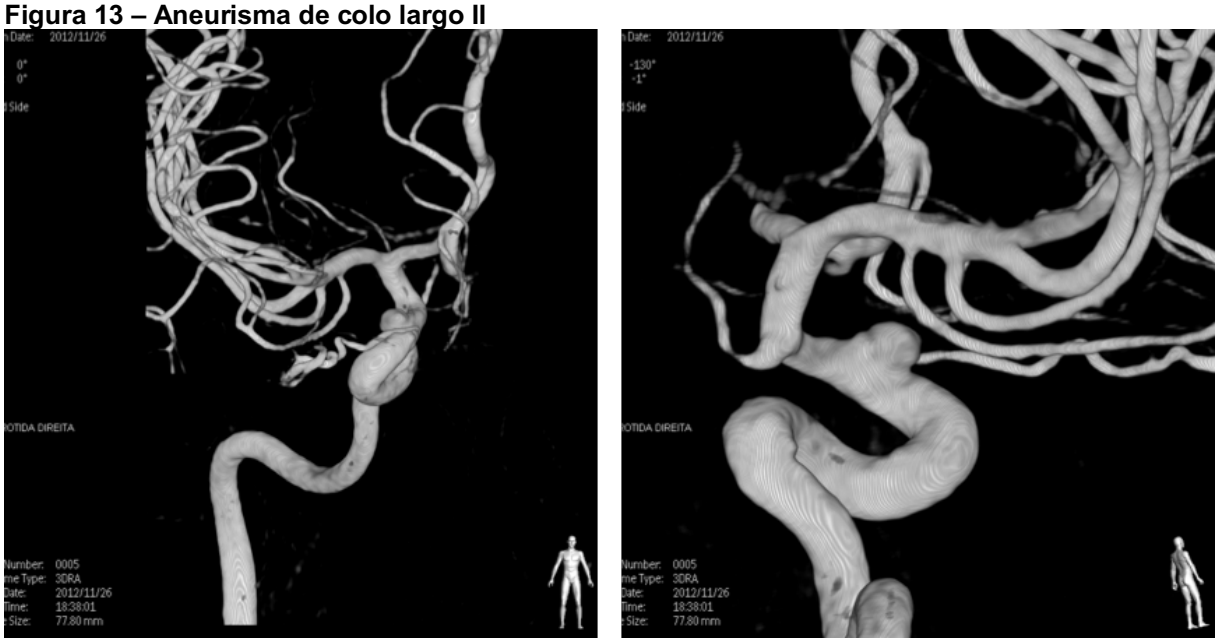
Sendo assim, estabeleceu-se que aneurismas com colo maior do que 4 mm (Figura 12) e ou relação fundo/colo menor do que 2 (Figura 13) são definidos como de colo largo.

Figura 12 – Aneurisma de colo largo I



Angiografia em 3D mostra aneurisma paraoftálmico da artéria carótida interna esquerda, colo largo medindo mais de 4 mm (8,32 mm). *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 13 – Aneurisma de colo largo II



Angiografia em 3D mostra aneurisma do segmento oftálmico da artéria carótida interna direita, de colo largo, com razão fundo/colo < 2. *Fonte: elaborada pelo autor.*

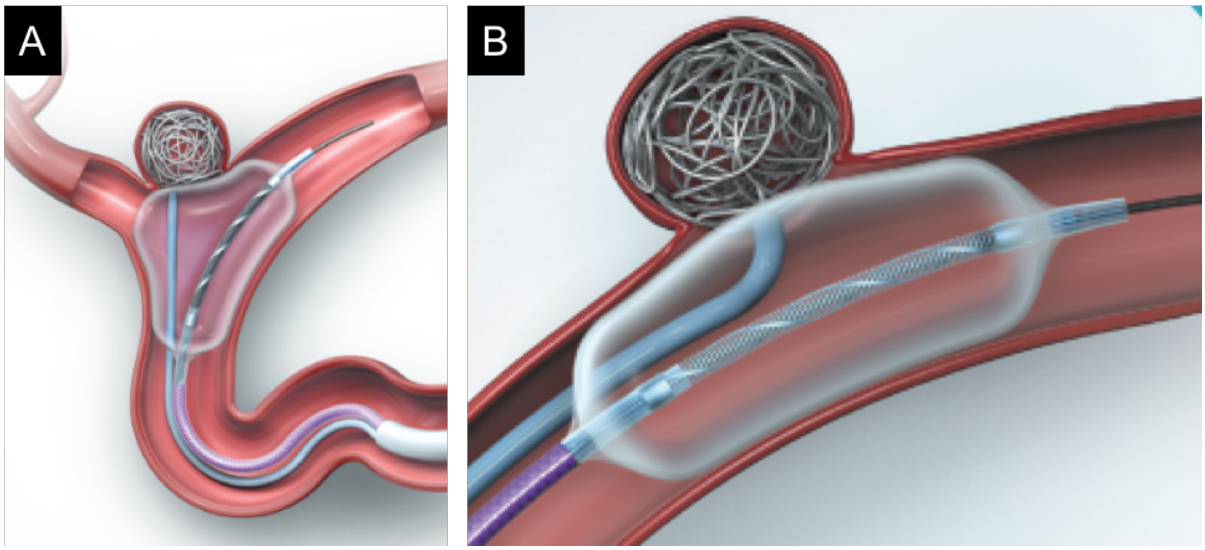
Em aneurismas de colo largo é difícil o posicionamento das micromolas no seu interior, de maneira compacta o suficiente para fornecer uma massa de molas densa, que determine a oclusão total. Dessa forma, a massa frouxa de micromolas junto ao colo faz com que a recanalização se torne quase que inevitável. As micromolas são progressivamente compactadas em direção do fundo do aneurisma.[112]

A técnica de remodelagem foi introduzida em 1992 por Moret[113] como um modo de posicionar as micromolas de destacamento livre sem que houvesse o prolapso dessas para o interior do vaso. Um balão era transitoriamente insuflado sobre o colo, de forma a proteger a artéria portadora do aneurisma, mantendo as micromolas apenas no interior do saco aneurismático. Essa manobra era repetida algumas vezes, até que se obtivesse a oclusão satisfatória do aneurisma (Figura 14).

A partir do desenvolvimento das micromolas GDC, a técnica de remodelagem passou a ser utilizada nos casos em que o formato do aneurisma impossibilitava o implante das espirais sem um método de barreira (Figura 15).

A técnica melhorou substancialmente desde sua introdução, com o desenvolvimento de balões complacentes e supercomplacentes, o que possibilitou o tratamento de um maior número de aneurismas.[113]

Figura 14 – Balões de remodelagem



A. Ilustração mostra balão de remodelagem do tipo supercomplacente, utilizado para aneurismas de bifurcação. **B.** Balão de remodelagem do tipo complacente, utilizado para aneurismas de parede lateral. Note que o balão é mantido insuflado durante o posicionamento de cada micromola no interior do saco aneurismático. *Fonte: Moret, 2012.*

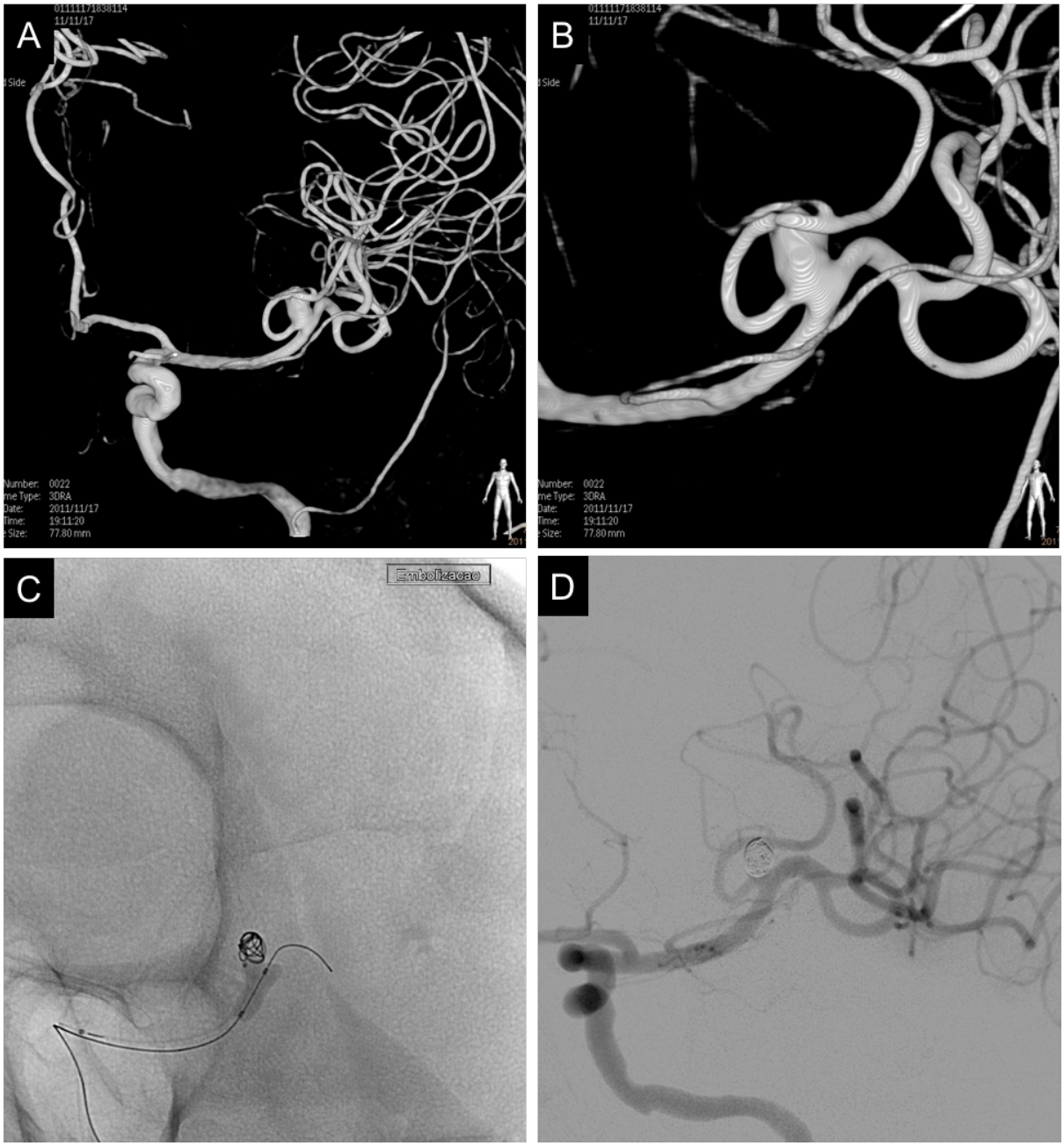
Várias séries demonstraram resultados a curto prazo excelentes, incluindo aneurismas que previamente não eram passíveis de tratamento pela técnica endovascular inicial. Surpreendentemente, a morbidade e mortalidade não era superior comparativamente ao uso isolado das micromolas.[114,115] A técnica de remodelagem é utilizada até os dias atuais.

Entretanto, alguns aneurismas ainda eram bastantes desafiadores para serem tratados com a técnica de remodelagem, incluindo aqueles de colo muito largo e com morfologia fusiforme. Em algumas situações, mesmo com a utilização dos balões, as micromolas se deslocavam para o interior do vaso portador, impossibilitando o tratamento com segurança.

Em 1997, Higashida pela primeira vez utilizou um novo *stent* coronariano, mais flexível, para tratar um aneurisma fusiforme, que não poderia ser tratado por outra técnica. O *stent* foi inicialmente implantado no vaso e a seguir cruzou-se a sua malha com o microcateter. Assim foi possível implantar as micromolas, de forma que o *stent* as manteve aprisionadas no interior do aneurisma, protegendo o lúmen do vaso.[116] Dessa forma, o *stent* funcionava como um método de barreira definitivo.

Novos *stents*, específicos para uso intracraniano, foram desenvolvidos. Dispositivos de menor calibre, de mais fácil navegação, mais flexíveis e de fácil visualização tornaram possíveis o tratamento de aneurismas em vasos cada vez menores e mais distais. Estes se mostram bastante seguros e eficazes.

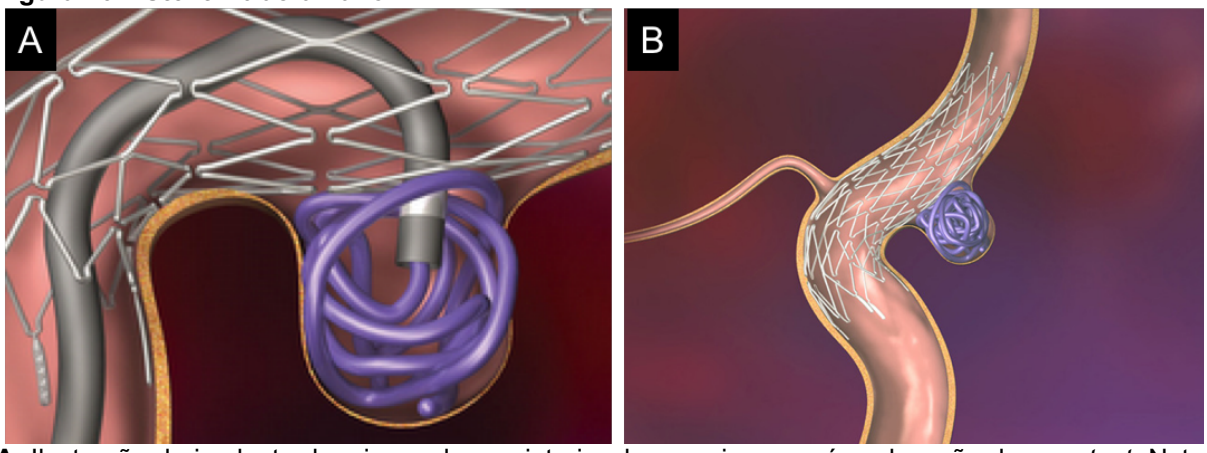
Figura 15 – Técnica de remodelagem



A. Angiografia com reconstrução tridimensional mostra aneurisma em artéria cerebral média esquerda. **B.** Note o colo largo, com ramo frontal originando-se do interior do saco. **C.** Radioscpia mostra embolização com micromolas utilizando a técnica de remodelagem (balão insuflado). **D.** Controle angiográfico imediato revela oclusão total do aneurisma com ramo preservado. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Existem atualmente no mercado vários *stents* para uso intracraniano, que podem ser divididos principalmente entre dispositivos do tipo *braided,* cujos fios são entrelaçados entre si e *stents* cortados a *laser*, que são produzidos a partir de uma peça metálica única, cilíndrica, que é recortada. Estes últimos podem ser do tipo célula fechada ou célula aberta (Figuras 16 e 17).[117]

Figura 16 – *Stent* intracraniano



A. Ilustração do implante de micromolas no interior de aneurisma, após colocação de um *stent*. Note que as malhas do *stent* bloqueiam o prolapso das micromolas para o interior do vaso portador. **B.** Ilustração mostra o controle final, com olcusão total do aneurisma e vaso com lúmen preservado. *Fonte: https://www.snisonline.org/Aneurysms.*

Vários outros dispositivos, intrasaculares e extrasaculares, estão sendo desenvolvidos para o tratamento de aneurismas cerebrais, porém sua utilização ainda é incipiente para possibilitar a comprovação da segurança e eficácia dos mesmos. Dessa forma, cada vez mais, um maior número de aneurismas é passível de tratamento endovascular.

1.6 O fenômeno de recanalização dos aneurismas

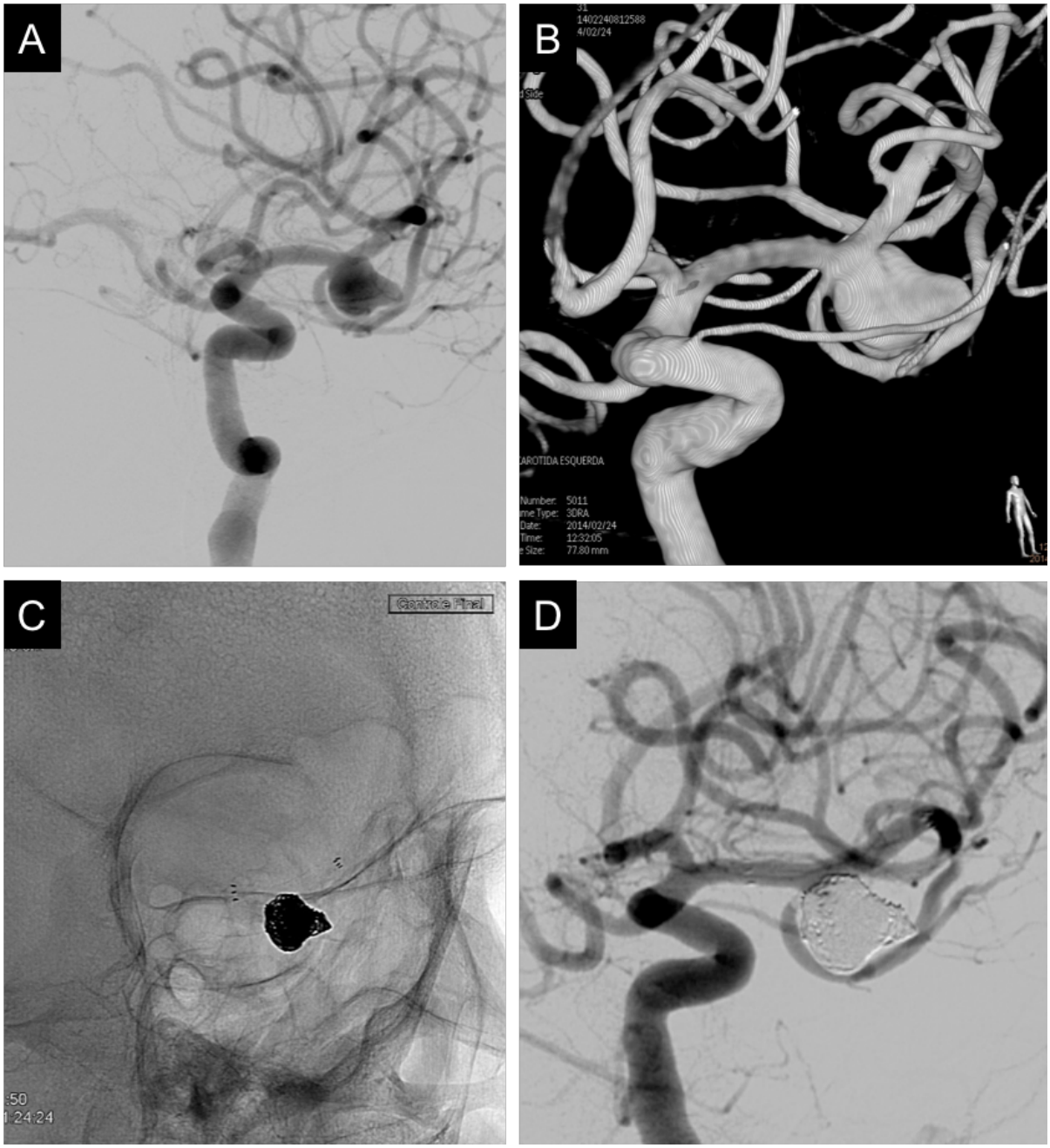
Atualmente, é possível que quase a totalidade dos aneurismas intracranianos sejam tratados por via endovascular.[87] Entretanto, a medida que mais pacientes foram tratados e seguimento de longo prazo foi realizado, identificou-se uma importante desvantagem do tratamento endovascular se comparado ao cirúrgico aberto, a recanalização.

A recanalização trata-se de um fenômeno no qual um aneurisma previamente ocluído por completo volta a ter enchimento, ou um aneurisma parcialmente ocluído, evolui com aumento do volume da parte residual.[112]

Alguns tipos de aneurismas, mesmo quando tratáveis por embolização com espirais de platina, apresentam altas taxa de recanalização, necessitando muitas vezes de outras seções de tratamento.[112]

Adicionalmente, ficou claro que quanto mais tempo se passava do tratamento endovascular, maior era a possibilidade dos aneurismas cursarem com recanalização, sobretudo aqueles de grande volume.[112]

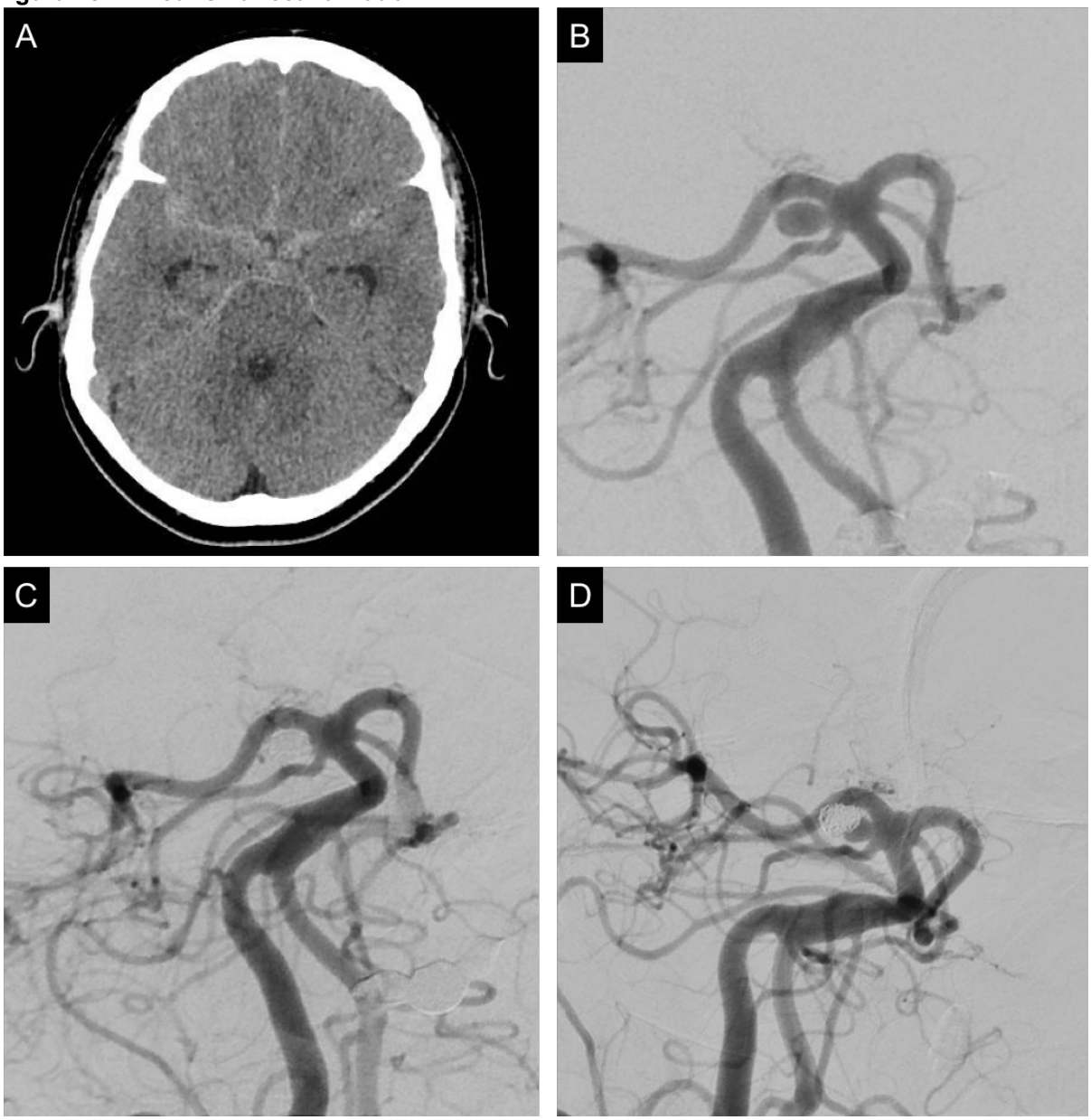
Figura 17 – Embolização assistida por *stent*



A. Angiografia mostra aneurimsa em bifurcação da artéria cerebral média esquerda. **B.** Recontrução tridimensional mostra o colo largo. **C.** Radioscopia ao final do tratamento mostra as micromolas no interior do aneurisma e o implante de um *stent* para o tronco superior. **D.** Controle angiográfico imediato mostra a olcusão total do aneurisma com preservação dos dois ramos. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Os resultados do tratamento endovascular podem ser angiograficamente classificados de acordo com o escore do grupo de Montreal.[118] Classe 1 representa a oclusão total do aneurisma, incluindo seu colo. Classe 2 denota a presença de um colo residual, que é definida como a persistência de qualquer porção do aneurisma, vista em qualquer projeção angiográfica, porém sem opacificação do saco aneurismático. Já a classe 3 indica qualquer opacificação do saco aneurismático (Figura 18).

Figura 18 – Aneurisma recanalizado



A. TC de crânio mostra hemorragia subaracnóidea em cisternas da base. **B.** Angiografia mostra aneurisma sacular em terço distal da artéria basilar. **C.** Controle angiográfico imediato após tratamento endovascular mostra oclusão total. **D.** Angiografia após 1 ano mostra recanalização do aneurisma. *Fonte: elaborada pelo autor.*

No seguimento, um aneurisma é considerado recorrente se este foi totalmente ocluído previamente, porém apresenta enchimento residual do colo ou fundo no controle angiográfico. Adicionalmente, considera-se crescimento de um resíduo, quando um aneurisma parcialmente ocluído exibe aumento da parte circulante no controle.[112] Portanto, aneurismas tratados parcialmente podem evoluir durante o controle para oclusão total, ou inversamente, para aumento da porção circulante.

A chance de recanalização é diretamente proporcional ao tamanho do aneurisma e ao tempo de seguimento. Além disso, aneurismas rotos tem maior

probabilidade de recorrerem no futuro. Já a localização dos aneurismas, os tipos de espirais de platina utilizados e a quantidade de espirais que se consegue implantar no aneurisma versus o volume do saco (*packing*) não estão relacionados à maior chance de recidiva.[112]

A recidiva após oclusão endovascular completa de um aneurisma ocorre em até 29,1% dos casos. Em cerca de 5,5% dos casos, o volume do enchimento residual é grande o suficiente para possibilitar o retratamento.[112] Aneurismas recanalizados apresentam chance de ruptura até serem novamente ocluídos. Repetidas embolizações em um mesmo paciente se relacionam a maior risco e aumento dos custos.

1.7 O conceito de redirecionamento de fluxo no tratamento de aneurismas cerebrais

Na gênese dos aneurismas intracranianos estão envolvidos fatores relacionados à uma doença da parede arterial, assim como fatores de estresse hemodinâmico. Prova do papel hemodinâmico sobre a formação de aneurismas intracranianos inclui a formação de "aneurisma de novo" em artéria comunicante anterior após oclusão terapêutica da artéria carótida interna. A artéria comunicante anterior, responsável pela formação da circulação colateral entre os hemisférios cerebrais estaria sobre estresse hemodinâmico aumentado nessa situação.

Um estudo mostrou que, após oclusão terapêutica da artéria carótida interna, a velocidade do fluxo sanguíneo e a tensão do cisalhamento sobre a parede do segmento A1 contralateral eram significativamente maiores nos pacientes portadores de aneurismas na artéria comunicante anterior em comparação com aqueles sem aneurismas.[119]

O raciocínio inverso é também verdade. A redução do fluxo em vasos portadores de aneurismas pode determinar a redução do tamanho ou até mesmo o colapso completo da lesão. Tal tratamento, isto é, a oclusão do vaso portador, é classicamente utilizado em aneurismas do segmento cavernoso da artéria carótida interna que cursam com efeito de massa.[120] O colapso do aneurisma ocorre em até 97,5% dos aneurismas.

O efeito da utilização de *stents* no tratamento de aneurismas intracranianos já é conhecido e descrito há alguns anos. Esse efeito não se restringe simplesmente em

funcionar como um método de barreira, que mantém as micromolas no interior do aneurisma. Os *stents* intracranianos, quando implantados sobre o colo de um aneurisma, determinam um impacto sobre as taxas de oclusão, efeito esse em grande parte determinado pela redução do fluxo de entrada no interior do aneurisma. Um estudo demonstrou recorrência em 14,9% dos aneurismas tratados com *stents* associados a micro molas *versus* 33,5% quando tratados apenas com micromolas, sem o implante de *stent*.[121]

Dentre os aneurismas menores do que 10 mm, recorrência ocorreu em 28,8% dos casos em que o tratamento foi sem *stent*, enquanto que em 2,9% ($p < 0.0001$) se associado *stent*. Já no grupo de aneurismas maiores do que 10 mm, recorrência ocorreu em 55,1% se não utilizado *stent* e em 32,6% (p =0.0105) se utilizado. Portanto, o impacto da presença do *stent* se perdeu quando se considerou apenas aneurismas com mais de 10 mm.[121]

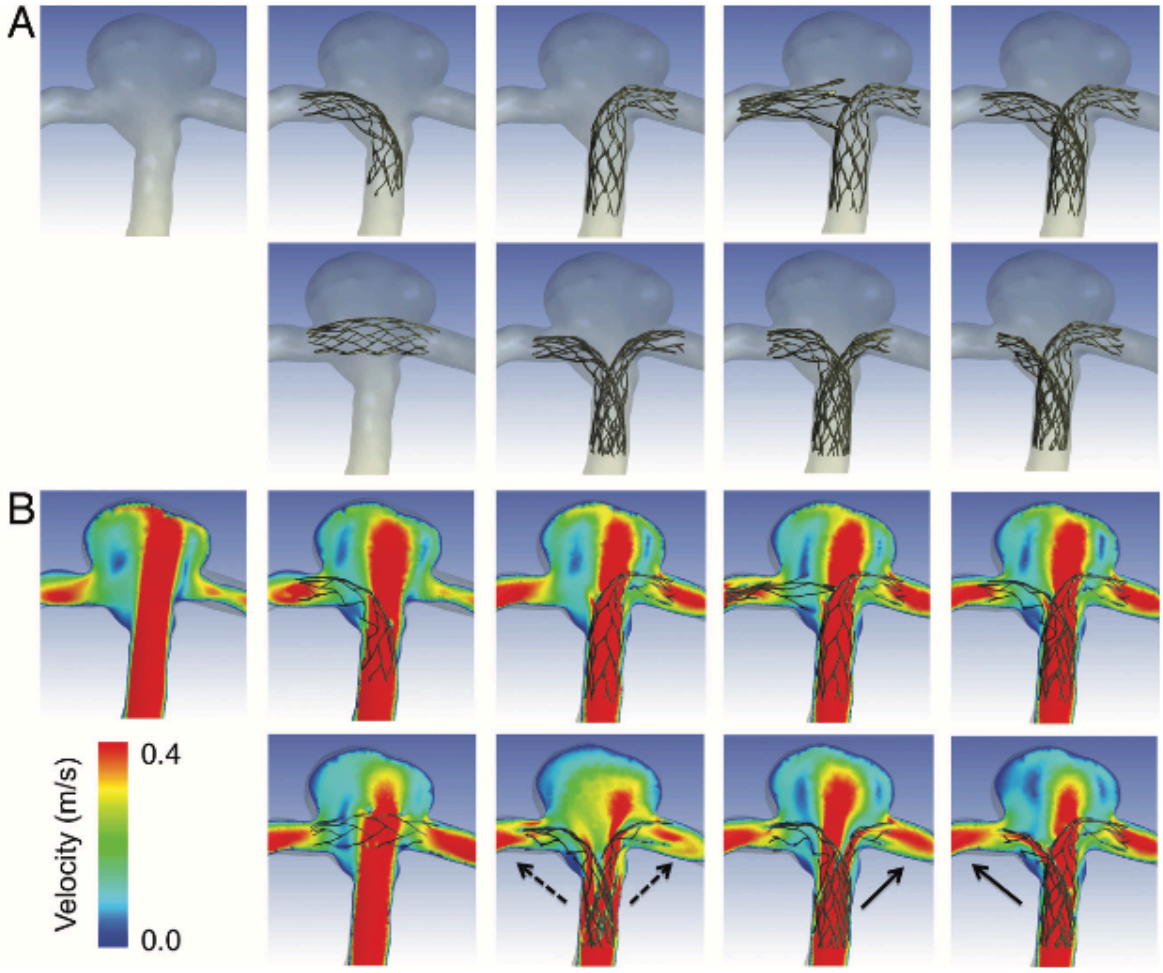
O efeito dos *stents* intracranianos sobre o fluxo de entrada no interior dos aneurismas está muito mais relacionado às diversas configurações em que o dispositivo é implantado do que à sua cobertura metálica.[122]

A porosidade dos *stents* cortados a laser (Neuroform, Enterprise, Solitaire) varia de 5 a 10% dependendo do tamanho do dispositivo e tamanho do vaso em que foi implantado.[123] As diferentes configurações de *stent* determinam reduções distintas na velocidade do influxo para o interior do aneurisma, variando de 19%, no caso de s*tent* único, até 54%, no caso de dois *stents* em Y se cruzando (Figura 19).[124]

Os *stents* intracranianos, sobretudo quando utilizados em bifurcações, determinam imediatamente e tardiamente, uma remodelagem do ângulo da bifurcação, que depende do tipo de *stent* e calibre do vaso. Essa mudança estrutural provoca implicações hemodinâmicas que podem impactar nas taxas de oclusão e recorrência.[125]

Existem algumas séries que relatam o tratamento de aneurismas muito pequenos, grande parte do tipo “blister”, apenas com o uso de *stent* isoladamente, sem a associação de micromolas.[126,127] Na série relatada por Fiorella[126], 90% dos aneurismas reduziram de tamanho ou ocluíram totalmente no controle tardio. Nenhum aneurisma ressangrou. A oclusão do aneurisma ocorreu pelo efeito redirecionador do fluxo do *stent* como também pela endotelização através da interface fornecida pela malha do dispositivo sobre o colo do aneurisma.

Figura 19 – *Stents* intracranianos e redirecionamento de fluxo



A. Imagem reconstruída de 8 diferentes configurações de *stents* e sem *stent.* Na primeira linha, da esquerda para a direita, vemos os modelos virtuais: sem *stent*, para direita, para esquerda, Y-não sobrepondo, Y. Na segunda linha, da esquerda para a direita, vemos os modelos virtuais: horizontal, *kissing-Y*, *crossing-Y* (direita para esquerda), *crossing-Y* (esquerda para direita). **B.** Contornos da velocidade de fluxo em um plano coronal no pico da sístole são mostrados nas mesmas configurações de A. O jato de fluxo mais forte para o interior do aneurisma pode ser visto no modelo sem *stent.* Redirecionamento do fluxo para os ramos da direita ou esquerda é observado nos modelos de *kissing-Y* (setas tracejadas) e *crossing-Y* (setas sólidas). *Fonte: Kono, 2013.*

Alguns autores conseguiram potencializar o efeito redirecionador dos *stents* cortados a laser, para o tratamento de aneurismas, através do implante de múltiplos dispositivos telescopados, aumentando assim a cobertura metálica sobre o colo.[128,129]

Tais observações e tratamentos forneceram os conhecimentos incipientes para o desenvolvimento dos dispositivos redirecionadores de fluxo atuais.

1.7.1 Dispositivos redirecionadores de fluxo

Apesar de todo desenvolvimento obtido com a tecnologia endovascular para o tratamento dos aneurismas intracranianos, ainda existiam limitações que impediam

que aneurismas complexos pudessem ser tratados de maneira percutânea. Cita-se como exemplos os aneurismas fusiformes, onde há uma dilatação segmentar e circunferencial da luz vascular, sem colo definido; os aneurismas grandes e gigantes de colo muito largo; e aqueles portando um vaso que se originava do interior do saco aneurismático.

Mesmo com a utilização das micromolas, balões de remodelagem, *stents*, esses aneurismas não eram passíveis de tratamento e deveriam ser encaminhados para o tratamento cirúrgico convencional, ou eram tratados de maneira subótima, cujo resultado de longo prazo não era satisfatório. Tais aneurismas não poderiam ser ocluídos de forma completa e definitiva.

Portanto, com a expectativa de solucionar essas limitações do tratamento endovascular e utilizando os conceitos aprendidos relacionados à manipulação do fluxo no interior dos aneurismas, desenvolveu-se um dispositivo tubular, composto por diversos fios metálicos entrelaçados, para uso intracraniano, similar a um *stent*.[130-136]

Esses dispositivos têm a capacidade de mudar o fluxo no interior do vaso, desviando esse fluxo para fora do aneurisma, em direção ao vaso portador. Dessa forma, foi inaugurado o conceito de redirecionamento do fluxo por método endovascular. O alvo a ser tratado deixou de ser a dilatação aneurismática e passou a ser a parede do vaso.[131-135]

Essa endoprótese intravascular foi nomeada, em inglês, de “flow-diverter”.[130] Na literatura em língua portuguesa utilizam-se os termos desviador de fluxo, redirecionador de fluxo, direcionador de fluxo ou “diversor” de fluxo, este último inexistente nos dicionários de língua portuguesa.

Os diversos dispositivos existentes no mercado são compostos por ligas metálicas e desenhos diferentes, entretanto possuem uma característica em comum, que é uma malha de alta densidade metálica (30 a 35% de cobertura) e uma baixa porosidade. Tais dispositivos são liberados no interior do lúmen da artéria principal na região da origem do óstio aneurismático.[137-158]

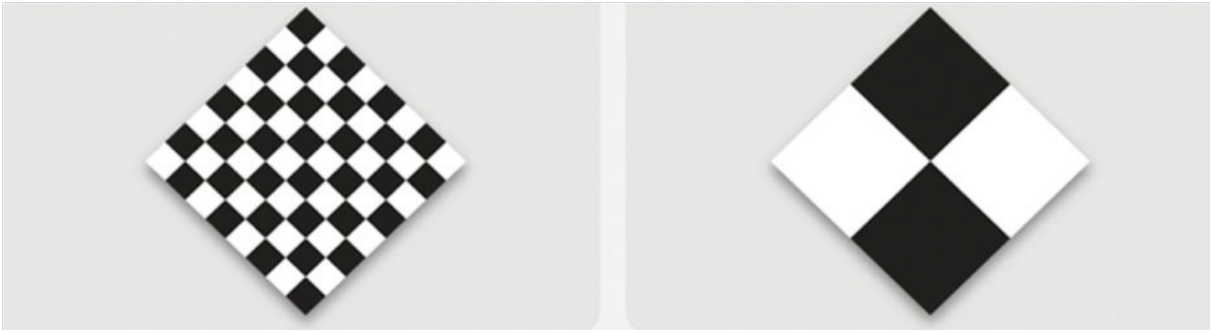
O dispositivo redirecionador de fluxo é utilizado para a reconstrução da parede arterial através de efeitos hemodinâmicos e biológicos.

O efeito redirecionador ocorre quando o dispositivo redirecionador de fluxo cruza o colo do aneurisma e muda a direção do fluxo sanguíneo, desviando-o da direção do aneurisma. Consequentemente, reduz o estresse de cisalhamento na parede do aneurisma e promove estase sanguínea no interior do saco e trombose.[131]

Esse fenômeno é dependente da quantidade de cobertura metálica da superfície do dispositivo. A densidade de poros do dispositivo, ao invés da porosidade, parece ser um fator crítico na eficácia do dispositivo.[131]

A porosidade é definida como a área de superfície que se encontra livre de metal em um dado vaso. Já a densidade de poros é o número de poros existentes para cada unidade de área (poros/mm^2) (Figura 20).[131]

Figura 20 – Diferença entre porosidade e densidade de poro



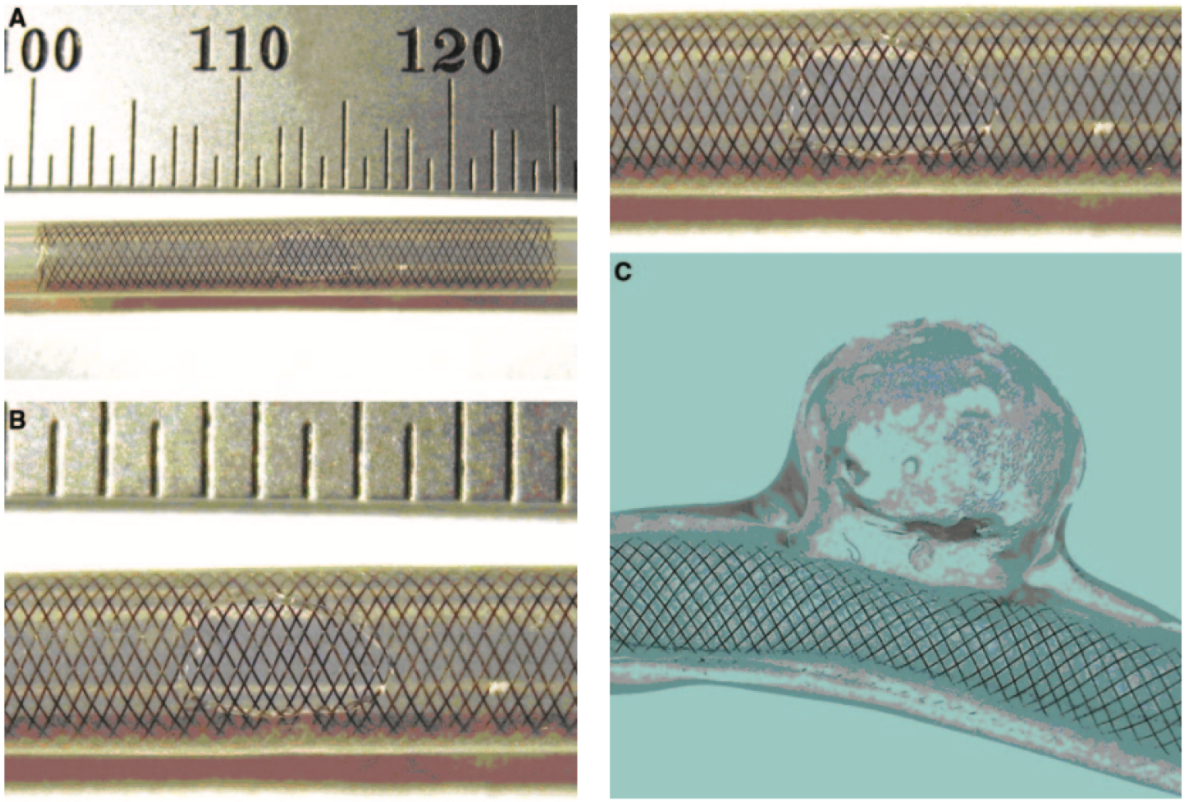
Ambos diagramas mostram uma porosidade de 50%. Entretanto o diagrama da esquerda tem uma densidade de poros 16 vezes maior em relação ao diagrama da direita. *Fonte: Dmytriw, 2019.*

Já o efeito biológico baseia-se no crescimento tecidual do endotélio. O redirecionador de fluxo fornece um arcabouço para o desenvolvimento do endotélio e tecido neointimal sobre o colo do aneurisma. Como no efeito redirecionador, a magnitude do fator biológico é proporcional à quantidade de cobertura metálica do dispositivo. A estrutura do dispositivo e a sua composição também são fatores determinantes.[131,131,133,136]

O primeiro estudo a testar um dispositivo redirecionador de fluxo, com o conceito e o desenho semelhante aos dispositivos atuais, foi publicado em 2007 por um grupo norte americano.[159]

Foram tratados 17 modelos de aneurismas induzidos por elastase em coelhos brancos Neozelandeses. Os autores utilizaram um dispositivo tubular, autoexpansível, composto por dois metais (16 fios de platina e 16 fios de aço inoxidável entrelaçados), que era fixado a um fio metálico de entrega e navegado no interior de um microcateter (Figura 21). O dispositivo, que foi chamado de Pipeline Neuroendovascular Device, formava uma malha com aproximadamente 30% de cobertura metálica.[159] O dispositivo era então implantado de forma a cobrir o colo do aneurisma.

Figura 21 – Dispositivo redirecionador de fluxo



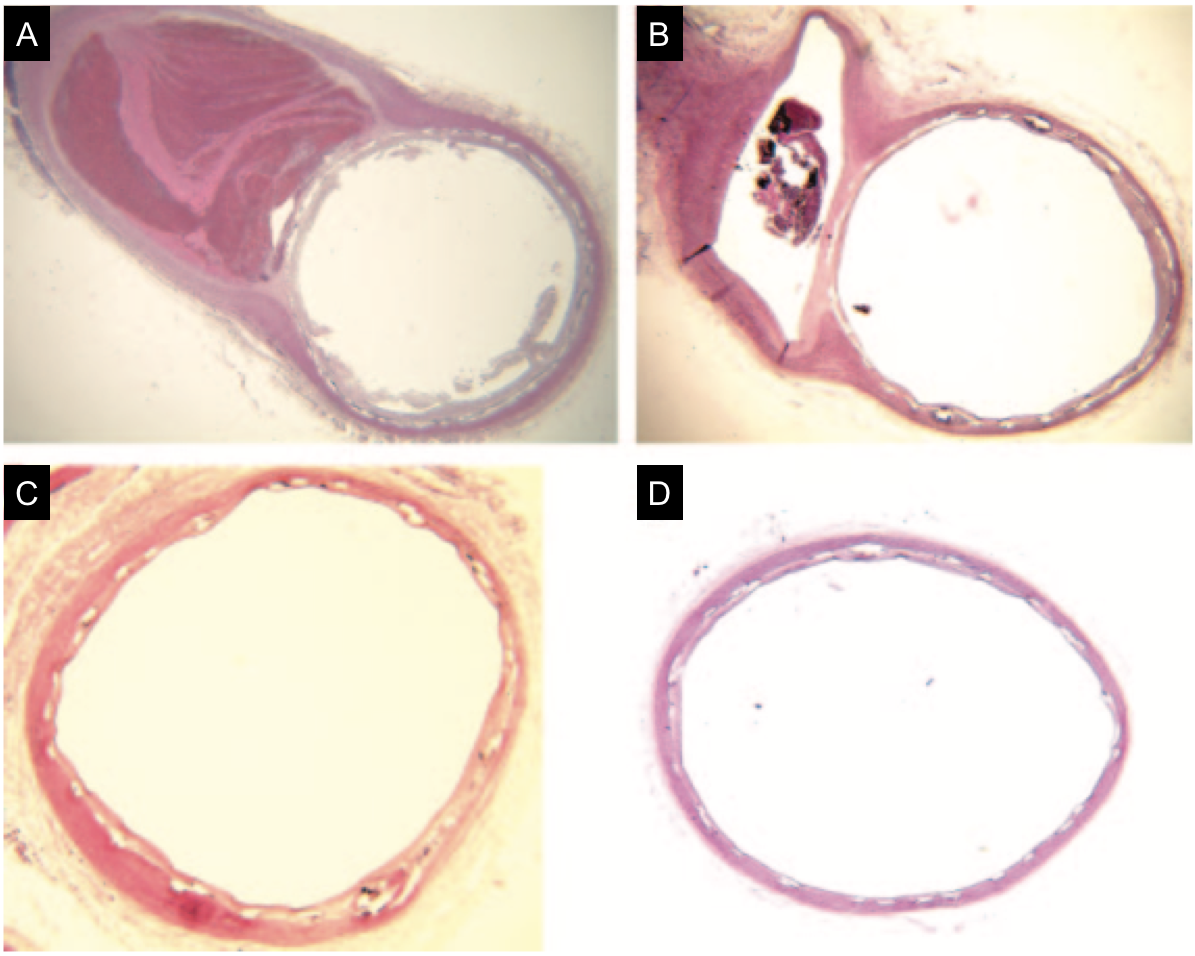
A. Fotografia do Dispositivo Neuroendovascular Pipeline implantado em um modelo plástico de 3.5 mm de diâmetro. **B.** Visão magnificada de um modelo de aneurisma, em um local onde o dispositivo cobriu um orifício. Note a cobertura do orifício pelos fios do dispositivo **C.** Visão lateral do Pipeline no local onde cobriu o colo do aneurisma. *Fonte: Kallmes, 2007.*

A hipótese de que o dispositivo seria capaz de ocluir aneurismas, mesmo sem o implante de micromolas no interior do saco, e ao mesmo tempo, manter patentes os ramos laterais cobertos, foi comprovada (Figura 22).[159]

Os ramos que se originam da artéria portadora do aneurisma apresentam fluxo organizado, laminar, com um gradiente de pressão do lúmen arterial para a periferia, que mantém um efeito aspirativo. Portanto, esse seria o mecanismo que mantém tais artérias patentes (Figura 23).[160]

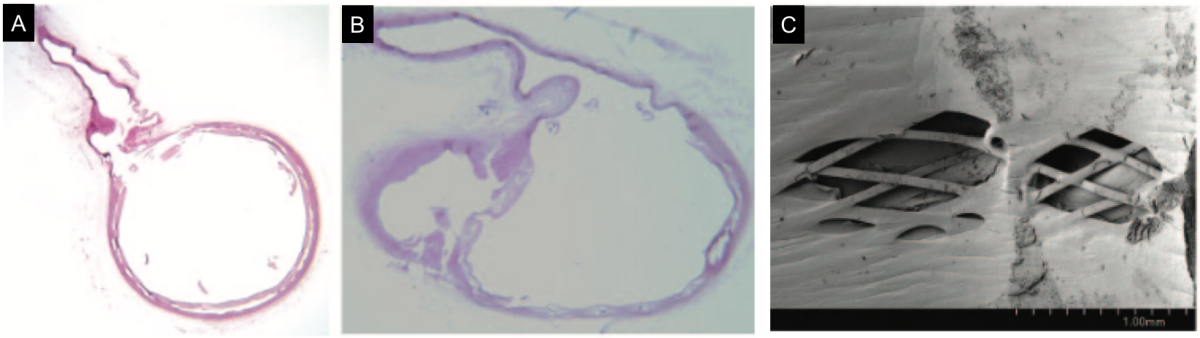
O primeiro dispositivo redirecionador de fluxo utilizado em pacientes foi o dispositivo Silk (Balt Extrusion, Montmorency, França), aprovado na Europa em 2008. O Silk possui 48 fios de nitinol entrelaçados. Além disso, outros quatro filamentos de platina percorrem toda sua extensão, com o intuito de fornecer visibilidade ao dispositivo na radioscopia. As duas extremidades do dispositivo eram alargadas.[131]

Figura 22 - Aneurisma tratado com redirecionador de fluxo



A. Fotomicrografia 6 meses após o tratamento em um modelo de aneurisma em coelho, a neointima recobre completamente o colo. Há um trombo pouco organizado no interior do aneurisma e mínima hiperplasia intimal (hematoxilina e eosina, magnificação de 20x). **B.** Uma neointima espessa recobre o colo após 6 meses. Um trombo desorganizado dentro do saco é observado e há mínima hiperplasia intimal (hematoxilina e eosina, magnificação de 20x). **C.** Na extremidade distal da artéria a hiperplasia intimal é leve (hematoxilina e eosina, magnificação de 40x). **D.** Observa-se hiperplasia intimal leve (hematoxilina e eosina, magnificação de 25x). *Fonte: Kallmes, 2007.*

Figura 23 – Fotomicrografia após 6 meses de implante do Pipeline



A. Fotomicrografia da aorta recoberta mostra o óstio de uma artéria lombar patente em um modelo de aneurisma em coelho (hematoxilina e eosina, magnificação de 15x). **B.** Fotomicrografia revela o óstio da artéria vertebral patente após 6 meses. **C.** Fotografia 3 meses após o implante mostra o óstio de uma artéria lombar patente. Os fios do dispositivo cruzando o óstio estão parcialmente cobertos por células endoteliais (microscopia eletrônica, magnificação de 50x). *Fonte: Kallmes, 2007.*

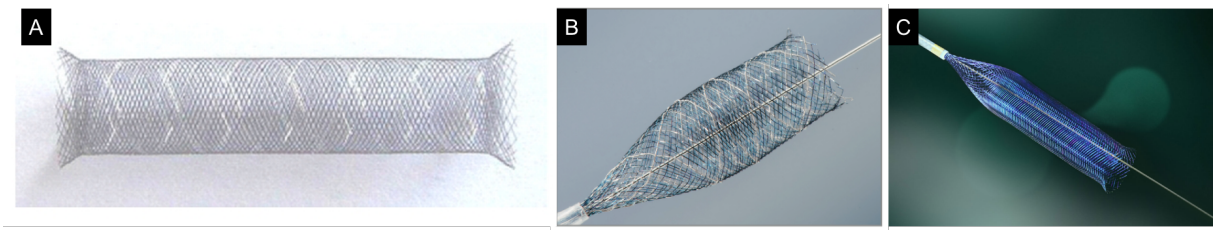
Essa primeira geração do Silk, quando analisada em modelos *in vitro*, mostrava uma cobertura metálica de apenas 21% quando era implantado em um vaso reto de mesmo diâmetro do dispositivo. Por outro lado, a cobertura metálica no diâmetro nominal atingia 40-55%.[131]

Além disso, a cobertura metálica era reduzida quando se realizava superdimensionamento do dispositivo em relação ao vaso portador, sobretudo na convexidade de curvas.[131]

Tais características do dispositivo foram clinicamente relevantes, uma vez que as taxas de oclusão total dos aneurismas tratados eram tão baixas quanto 50% no seguimento. A morbidade e mortalidade eram elevadas, o que motivou a retirada dessa versão do mercado.[131]

Novas versões que sucederam ao Silk, chamados Silk + e Silk Vista baby, tentaram superar as limitações da versão original, através do aumento da força radial e da radiopacidade (Figura 24).[131]

Figura 24 – Versões do Dispositivo Silk



A. Silk clássico. **B.** Silk +, com incremento de 15% na força radial. **C.** Silk vista baby, compatível com microcateter de 0,017". *Fonte: https://www.balt.fr/en/technologie.*

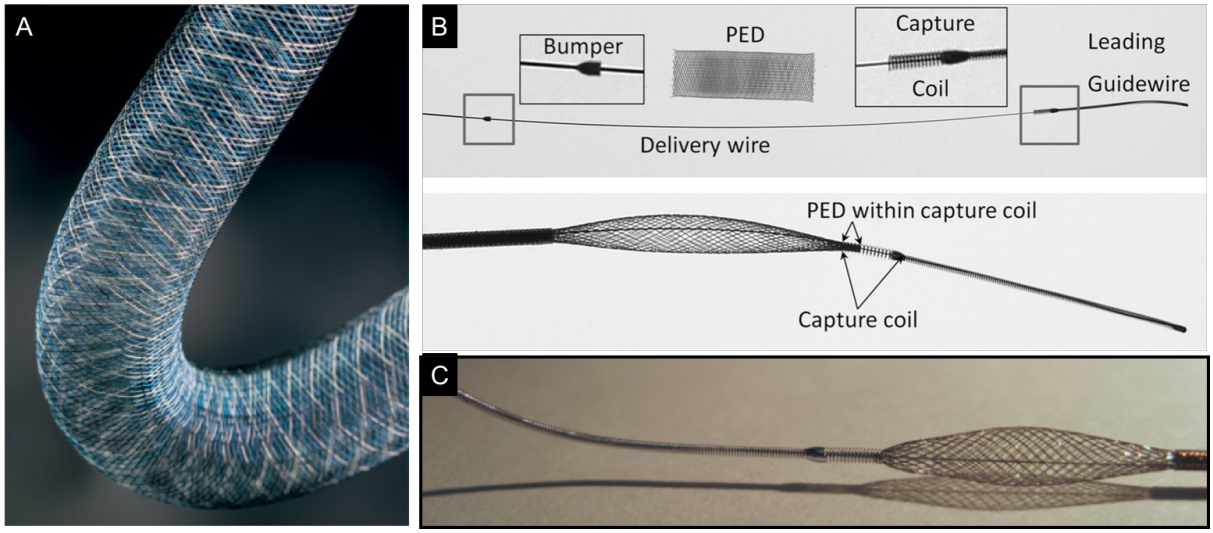
O segundo dispositivo redirecionador de fluxo utilizado clinicamente foi o Pipeline Embolization Device (PED, Irvine, Califórnia, EUA) (Figura 25). Seu uso foi aprovado na Europa em 2009, nos Estados Unidos e Brasil em 2011.

O PED trata-se de um dispositivo autoexpansível, flexível, cilíndrico, com 48 fios entrelaçados, sendo 75% dos fios de uma liga de cromo cobalto e 25% de platina-tungstênio. Os diâmetros disponíveis variam de 2.5 a 5 mm e o comprimento de 10 a 35 mm.[133] A porosidade do dispositivo é de cerca de 70%. A cobertura metálica é de 30-35%.

O PED é preso a um fio de entrega, compatível com um microcateter de 3F (0.027 polegadas de diâmetro interno).[131,136] Esse fio tem uma mola de platina (*tip coil*) na extremidade que se estende 15 mm além do término do PED. O microcateter de

0.027 polegadas por sua vez é compatível com um cateter de sustentação proximal de 6F. Uma vez que o microcateter é posicionado além do colo do aneurisma, o fio de entrega é empurrado ao mesmo tempo que o microcateter é tracionado, de forma a liberar o PED para fora do microcateter. Através de uma rotação em sentido horário, a mola da extremidade distal se desprende do dispositivo, permitindo sua expansão. A partir daí a medida que se empurra o fio de entrega, o PED é liberado até sua totalidade (Figura 26).[136]

Figura 25 – Dispositivo de embolização Pipeline



A. Dispositivo composto por 48 fios entrelaçados, sendo 75% de cromo cobalto e 25% de platina tungstênio. **B.** Sistema de entrega em detalhe. **C.** Dispositivo com a extremidade distal parcialmente expandida, ainda preso ao *capture coil*. *Fonte:* https://www.medtronic.com.

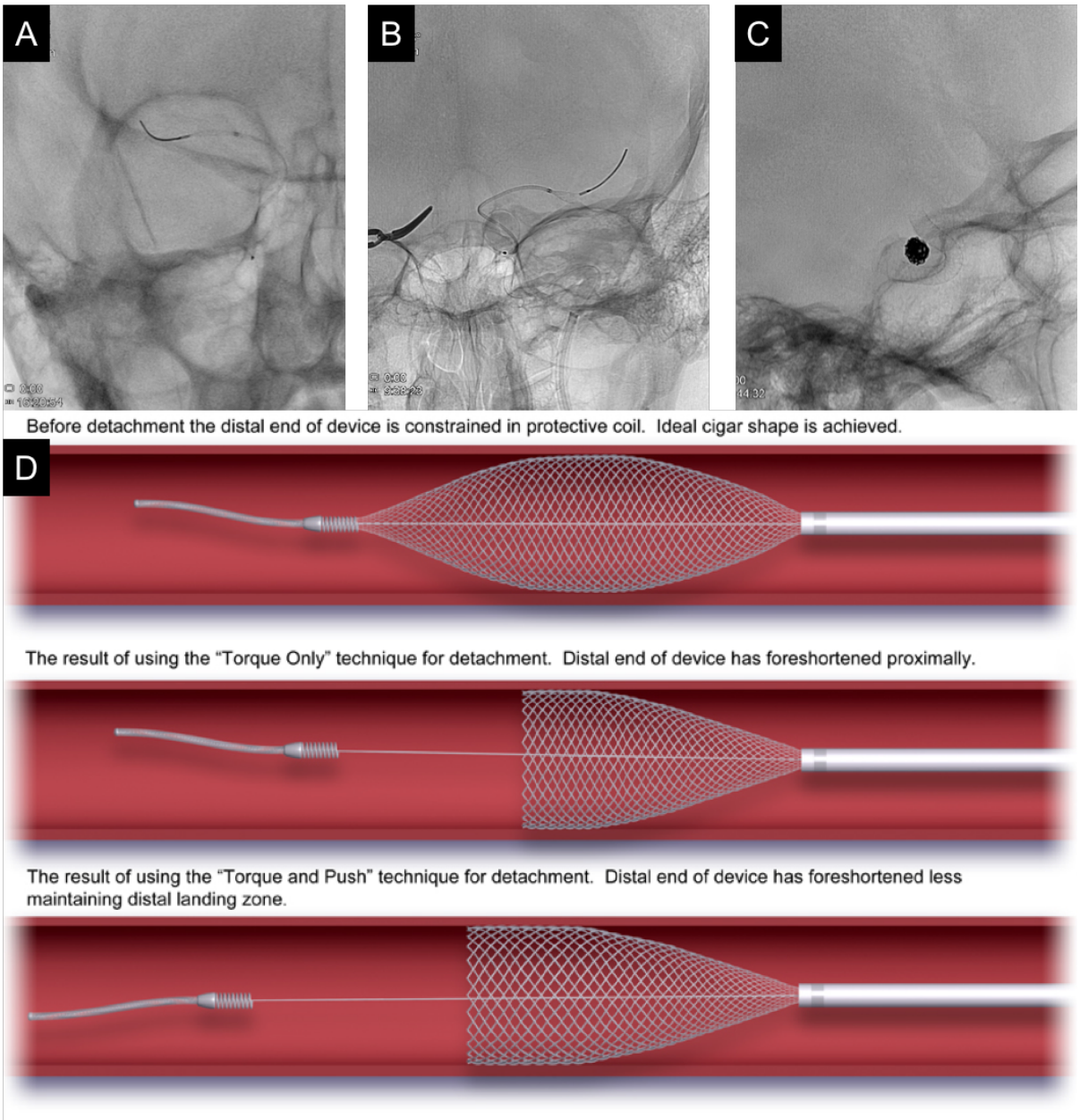
A primeira versão do PED não podia ser recolhida para dentro do microcateter após parcialmente liberado e tampouco reposicionado. Essa característica fazia com que um mal posicionamento do dispositivo raramente pudesse ser corrigido.[131]

Uma segunda versão, o Pipeline Flex, foi aprovado na Europa em 2014, nos Estados Unidos em 2015 e no Brasil em 2017.[131]

O PED Flex (endoprótese) era idêntico à versão anterior, entretanto o sistema de entrega foi modificado para facilitar a liberação e possibilitar a recaptura e reposicionamento. O “tip coil” foi modificado, com retirada da mola na extremidade, e substituição por duas aletas de poliuretano.[131]

Essa versão foi rapidamente substituída no Brasil pela próxima geração.

Figura 26 – Técnica de liberação do Pipeline

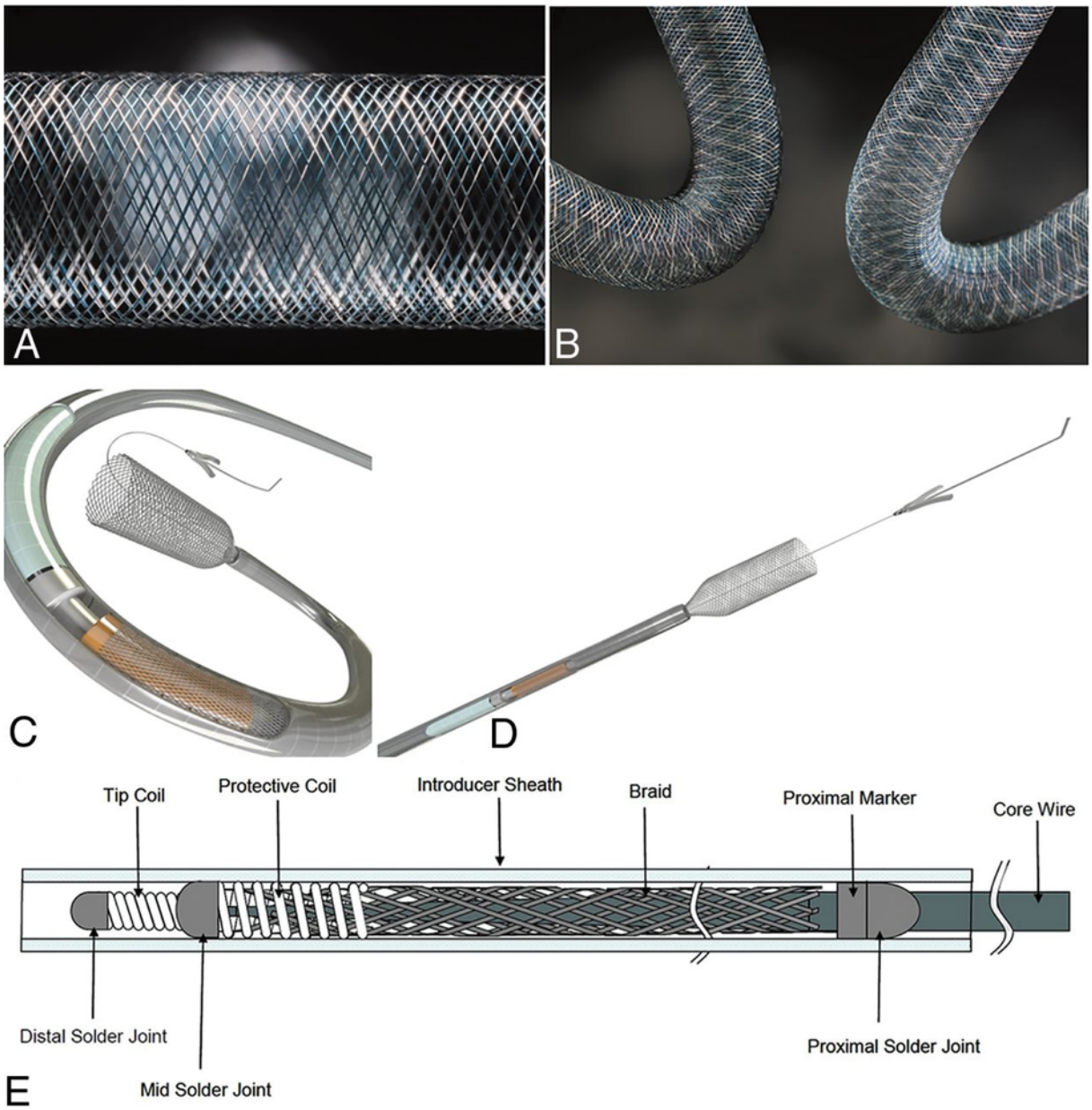


A. Pipeline sendo liberado na artéria cerebral média ainda preso ao *tip coil*. **B.** Extremidade distal do Pipeline solta do *tip coil* e expandida. **C.** Radioscopia mostra o Pipeline totalmente implantado no sifão carotídeo. **D.** Acima, ilustração mostra o Pipeline preso ao *tip coil*; no meio, Pipeline já liberado do *tip coil*; abaixo, Pipeline sendo liberado a medida que o fio de entrega é empurrado e avança. *Fonte: elaborada pelo autor; https://www.medtronic.com.*

Uma terceira versão do PED, nomeada de Pipeline Flex Embolization Device with Shield Technology foi aprovada para uso em alguns países da Europa em 2015, no Brasil em 2017 (Figura 27). Essa versão ainda não tem seu uso autorizado nos Estados Unidos. O desenho do implante é o mesmo, mantendo a mesma quantidade de fios e mesma porosidade. O sistema de entrega também foi mantido. Entretanto, realizou-se um tratamento nos fios, através de uma ligação covalente, modificando

sua superfície através da incorporação de uma camada de fosforilcolina. O intuito era de tornar o dispositivo mais hemocompatível e reduzir a trombogenicidade.[131]

Figura 27 – Pipeline com tecnologia Shield

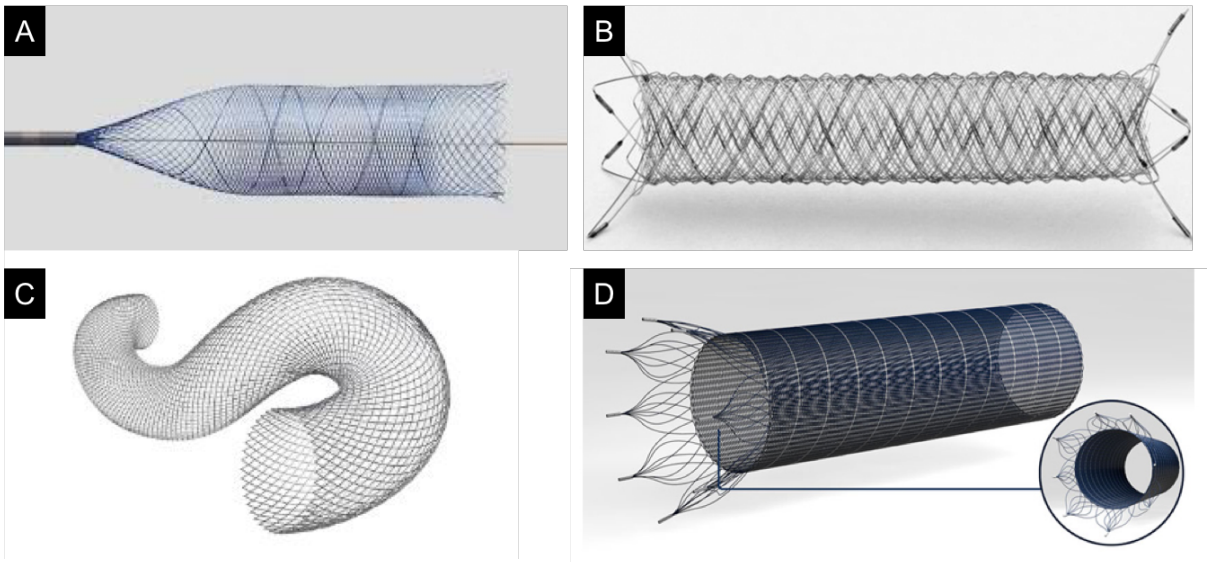


A e B. Visão geral da malha do dispositivo. **C e D.** Note as duas aletas de PTFE na extremidade do dispositivo. **E.** Observe a diferença do sistema de entrega da versão anterior, onde um *protective coil* era acoplado à extremidade do Pipeline. *Fonte: https://www.medtronic.com.*

A primeira versão do Pipeline, utilizada nesse estudo, foi o dispositivo redirecionador de fluxo mais utilizado e estudado no mundo até a presente data. Outros dispositivos, além dos dois citados, foram introduzidos na prática clínica, incluindo Surpass (Stryker, Fremont, Califórnia, EUA), FRED (MicroVention, Tustin,

Califórnia, EUA), p64 (Phenox, Bochun, Alemanha) e Derivo (Acandis, Pforzheim, Alemanha) (Figura 28).[134]

Figura 28 – Dispositivos redirecionadores de fluxo disponíveis no mercado



A. Derivo. **B.** FRED. **C.** Surpass Streamline. **D.** p64. *Fonte: Dmytriw, 2019.*

1.7.2 Resultados do tratamento com dispositivos redirecionadores de fluxo

O Pipeline foi o dispositivo utilizado para tratamento de aneurisma cerebral mais estudado até hoje. Os demais dispositivos redirecionadores de fluxo disponíveis ainda apresentam resultados quanto a eficácia e segurança escassos. O estudo PITA, The Pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms, publicado em 2011, foi responsável pela aprovação do uso do PED na Europa, em 2009, uma vez que mostrou sua segurança e eficácia.[161]

Tal estudo incluiu 31 aneurismas intracranianos tratados. Destes, 28 originavam-se da artéria carótida interna (5 do segmento cavernoso, 15 paraoftálmico, 4 da hipofisária superior e 4 do segmento comunicante), 1 da artéria cerebral média, 1 da artéria vertebral e 1 da junção vertebro-basilar. O tamanho médio dos aneurismas era de 11.5 mm e o tamanho médio do colo era de 5.8 mm. Doze aneurismas já haviam sido tratados por método endovascular e apresentaram enchimento residual ou recanalização. O implante do PED foi tecnicamente possível em 30 de 31 pacientes (96,8%). A maioria dos aneurismas foram tratados com 1 (n=18) ou 2 (n=11) dispositivos. Quinze aneurismas (48,4%) foram tratados com um PED isoladamente e 16 foram tratados com o PED associado a micromolas. Dois pacientes tiveram uma

isquemia cerebral durante o procedimento. Controle mostrou oclusão completa do aneurisma em 28 (93,3%) de 30 pacientes que fizeram angiografia. Nenhuma estenose intradispositivo (>50%) foi identificada no seguimento.[161]

Já o estudo Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS), publicado em 2013, permitiu que o dispositivo tivesse seu uso autorizado nos Estados Unidos em 2011.[162] Foi um estudo multicêntrico, prospectivo, de intervenção, de um só braço, que estudou o tratamento de aneurismas cerebrais com o uso do dispositivo Pipeline. Foram incluídos 108 pacientes. O desfecho primário de eficácia foi a oclusão angiográfica completa do aneurisma, sem estenose significativa do vaso portador, avaliado 6 meses após o tratamento. O desfecho primário de segurança foi a ocorrência de isquemia ou hemorragia cerebral ipsilateral ou morte neurológica em 6 meses.

No estudo PUFS, o implante do PED foi realizado tecnicamente com sucesso em 107 (99,1%) dos 108 pacientes. O tamanho médio dos aneurismas era de 18,2 mm, sendo 22 (20,4%) aneurismas gigantes. Foram incluídos apenas aneurismas da artéria carótida interna, do segmento petroso até a origem da artéria hipofisária superior, previamente já tratados ou não. De 106 aneurismas, 78 (73,6%) atingiram o desfecho primário de oclusão total em 180 dias. Seis (5,6%) de 107 pacientes apresentaram AVC ipsilateral ou morte neurológica.

Foi o primeiro estudo prospectivo a mostrar a segurança e eficácia do tratamento de aneurismas grandes e gigantes de artéria carótida interna com o PED, demonstrando altas taxas de oclusão aneurismática completa e baixos índices de eventos neurológicos adversos.

Já foram publicados os resultados de longo prazo do PUFS, alcançando um seguimento de 5 anos.[163] As taxas de oclusão aneurismática total aumentaram progressivamente, sendo de 86,8% (79/91), 93,4% (71/76) e 95,2% (60/63) em 1 ano, 3 anos e 5 anos, respectivamente. Seis (5,7%) aneurismas foram retratados. Novos eventos adversos graves em 1, 3 e 5 anos, ocorreram em 1%, 3,5% e 0% dos pacientes. Ocorrem 4 (3,7%) mortes no estudo. Setenta e oito (96,3%) pacientes com 5 anos de seguimento apresentaram um valor na escala de Rankin modificada ≤ 2. Nenhuma morte neurológica ou eventos isquêmicos cerebrais tardios ocorreram após os 6 meses iniciais. Nenhuma recanalização de aneurisma totalmente ocluído foi observada.

Tais achados puderam ser confirmados posteriormente através do maior estudo com PED já publicado. Trata-se do estudo International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device: a multicenter aneurysm treatment study (IntrePED).[164] Foram incluídos 793 pacientes portadores de 906 aneurismas, em 17 centros pelo mundo. Os aneurismas foram divididos em 4 subgrupos, aneurismas da artéria carótida interna ≥10 mm, aneurismas da artéria carótida interna <10 mm, outros aneurismas de circulação anterior e aneurismas de circulação posterior. Eram consideradas complicações neurológicas: ruptura espontânea do aneurisma, hemorragia intracraniana, isquemia cerebral, neuropatia craniana permanente e mortalidade.

A morbimortalidade neurológica foi de 8,4% (67/793), sendo maior no grupo de aneurismas de circulação posterior (16,4%, 9/55) e menor no grupo de aneurismas de artéria carótida interna <10 mm (4,8%, 14/294). Fator de risco identificado foi a idade do paciente. A taxa de ruptura espontânea foi de 0,6%. A taxa de hemorragia intracraniana foi de 2,4%, cujo fator de risco foi o tratamento de aneurismas rotos e o uso de múltiplos PEDs. Já, isquemia cerebral ocorreu em 4,7%, sendo maior em aneurismas de circulação posterior (7,3%) e menor em aneurismas de artéria carótida interna <10 mm (2,7%). A única variável independentemente associada à isquemia foi a morfologia fusiforme do aneurisma. A mortalidade de causa neurológica foi de 3,8%, sendo novamente maior em aneurismas de circulação posterior (10,9%) e menor em aneurismas de artéria carótida interna <10 mm (1,4%).

Outro importante estudo publicado, em 2016, foi o Aneurysm Study of Pipeline in an Observational Registry (ASPIRe).[165] Foram avaliados prospectivamente 191 pacientes com 207 aneurismas tratados com o PED em vários centros. O tamanho médio dos aneurismas era de 14,5 mm e o tempo médio de seguimento com imagem de 7,8 meses. Vinte e dois (11,6%) aneurismas eram pequenos, 162 (78,3%) grandes e 21 (10,1%) gigantes. O tempo médio de seguimento clínico foi de 6,2 meses. A morbidade neurológica foi de 6,8% e a mortalidade de 1,6%. O evento adverso mais comum foi a isquemia cerebral (4,7%) seguido pela hemorragia intracerebral (3,7%). A taxa de oclusão completa foi de 74,8% no último exame.

Outro importante estudo, sobretudo por incluir uma população não selecionada e operadores de variada experiência, foi o PREMIER.[166] Ele analisou uma base de dados que incluía todas as hospitalizações de aneurismas não rotos de maio de 2011 a março de 2013. Para 2011, a base de dados incluiu 15% de todas as

hospitalizações dos Estados Unidos e representou mais de 600 hospitais. Foram então selecionados os casos que foram tratados com pelo menos um Pipeline. Um total de 279 aneurismas foi incluído. A mortalidade intra-hospitalar foi de 0,7%, alta com cuidados de longo prazo em 7,9%, complicações hemorrágicas em 1,4% e complicações neurológicas pós-operatórias em 3,2%. O estudo conseguiu demonstrar em um cenário de "mundo real" que as taxas de complicação não são negligenciáveis.

Inicialmente, o PED foi recomendado para ser utilizado apenas em aneurismas não rotos, localizados fora de uma bifurcação (aneurismas de parede), de tamanho grande e gigante e envolvendo a artéria carótida interna do segmento petroso até a origem da artéria hipofisária superior. Entretanto, o PED vem sendo utilizado cada vez mais em situações diferentes das recomendações usuais. Dessa forma, um maior número de aneurismas vem sendo tratado com o PED. Estima-se que quase 50% dos aneurismas intracranianos sejam passíveis de tratamento com esta tecnologia.[167]

O primeiro estudo a incluir um número significativo de pacientes submetidos a tratamento endovascular com redirecionadores de fluxo de aneurisma localizados no polígono de Willis ou distais a ele, foi em 2012.[168] Foram tratados 30 aneurismas utilizando-se Pipeline e Silk. Os aneurismas foram tratados com o redirecionador de fluxo isoladamente, sem adição de micromolas, em 73,3% dos casos. Um dos procedimentos foi convertido para oclusão do vaso portador.

A maioria dos aneurismas era sacular (70%), seguido por fusiforme (23,3%) e "blister-like" (6,7%). O diâmetro variava de 1,2 a 19,6 mm. Os aneurismas localizavam-se na artéria cerebral anterior, incluindo comunicante anterior, em 21 casos, na artéria cerebral média em 8 e na artéria cerebral posterior em 1. Complicação neurológica reversível aconteceu em 7,4% dos casos e permanente em 3,7%. Não houve óbitos. Nenhum aneurisma sangrou ou ressangrou após o tratamento. A oclusão angiográfica completa imediata foi observada em 18,2% com redirecionador de fluxo sozinho e em 0% com redirecionador de fluxo e micromolas associados. Dos aneurismas tratados, 80% foi acompanhado por um período médio de 13 meses. A angiografia mostrou oclusão completa de 78,9% dos aneurismas tratados só com redirecionador de fluxo e 100% daqueles tratados com redirecionador de fluxo e micromolas.

Conseguiu-se, portanto, mostrar que aneurismas localizados no polígono de Willis e além dele eram também passíveis de tratamento com redirecionador de fluxo.

Já em 2013, publicou-se uma série de casos incluindo 20 pacientes portadores de aneurismas rotos que foram tratados em 4 instituições com o implante de um PED.[169] Oito aneurismas eram do tipo “blister”, 8 do tipo dissecante, 2 saculares e 2 gigantes. A morbimortalidade relacionada ao procedimento foi de 15%, com mortalidade de 5%. As taxas de oclusão foram de 75% em 6 meses e de 94% em 1 ano. Houve 3 complicações tardias (1 infarto silencioso de perfurante e 2 estenoses moderadas *in stent* assintomáticas). Concluiu-se que em casos muito selecionados, quando aneurismas rotos não podem ser tratados através de outra técnica endovascular, o implante de redirecionador de fluxo na fase aguda e subaguda é factível.

Progressivamente, um número maior de aneurismas passou a ser tratado com redirecionador de fluxo. Um estudo incluindo 131 aneurismas de circulação posterior mostrou que 11% dos ramos cobertos ocluem no seguimento, número esse bem superior se comparado ao risco na circulação anterior. Complicações isquêmicas ocorreram em 22,5% dos casos, sobretudo relacionadas ao tratamento de aneurismas fusiformes parcialmente trombosados.[170]

Outros aneurismas que passaram a ser rotineiramente tratados com dispositivos redirecionadores de fluxo foram os aneurismas de artéria cerebral média. Dois recentes estudos mostraram que esses dispositivos seriam alternativas eficazes no tratamento de aneurismas complexos da artéria cerebral média. Yavuz et al.[171] trataram 25 aneurismas complexos da artéria cerebral média com o implante de Pipeline. Nenhuma morte ocorreu. A angiografia de controle em 21 casos mostrou que 12 ramos cobertos estavam patentes, em 6 o enchimento de tais ramos estava reduzido e em 3 houve oclusões assintomáticas. A oclusão angiográfica completa ocorreu em 84% dos casos.

Já Iosif et al.[172] relataram o tratamento de 63 aneurismas de bifurcação de artéria cerebral média. A morbidade e mortalidade relacionadas ao procedimento ocorreram em 8,6% e 0%, respectivamente. Dos 95% dos aneurismas que apresentaram enchimento residual na angiografia imediata, 68% progrediu para oclusão total em 6 meses e 95% para oclusão completa em 12 meses.

Ao longo dos últimos anos, os redirecionadores de fluxo puderam ser testados em situações adicionais, incluindo a população pediátrica, aneurismas pequenos, traumáticos, aneurismas distais, em posição horizontal e até mesmo para tratamento de fístulas carótido-cavernosas.[173-175]

Estudos envolvendo as versões mais recentes do PED, isto é, PED Flex e PED Shield ainda são bastante escassos, mas publicações iniciais sugerem que o resultado seja equivalente ao da versão clássica.[176]

A grande vantagem e diferencial do tratamento com dispositivos redirecionadores de fluxo é que, ao contrário dos tratamentos precedentes, o efeito do tratamento, isto é, a possibilidade de o aneurisma ocluir completamente, aumenta progressivamente durante o seguimento. Apenas uma descrição existe de aneurisma tratado com PED, cujo controle angiográfico mostrou sua total oclusão, mas o controle subsequente evidenciou recanalização do mesmo.[177]

1.7.3 Falha do tratamento endovascular com dispositivos redirecionadores de fluxo

Com o passar dos anos, através da melhor compreensão do funcionamento dos dispositivos redirecionadores e da utilização rotineira dos mesmos, identificou-se em inúmeras séries de casos que uma parcela de aneurismas não ocluíam em longo prazo, a despeito do tratamento. Este número varia de 5% a 25%, dependendo do estudo e tempo de seguimento.[137-143,147,148]

Embora essa porcentagem de falha do tratamento seja bem conhecida e bastante semelhante entre os estudos, são escassos os trabalhos que conseguiram identificar quais fatores levariam à falha do tratamento, isto é, porque alguns aneurismas não evoluem para oclusão angiográfica total ao longo do seguimento. Os principais estudos foram publicados a partir de 2017.[144-146,160,178-180-193]

Um estudo invasivo da análise de fluxo intra-aneurismático demonstrou que as taxas de oclusão se correlacionam com a capacidade do dispositivo redirecionador de fluxo em reduzir o fluxo para o interior do aneurisma após o seu implante.[194,195] Entretanto, tais estudos não nos permitem predizer, antes mesmo do tratamento, qual seria a chance de um dado aneurisma de ocluir totalmente, uma vez tratado com um redirecionador de fluxo. A quantificação da probabilidade de oclusão completa era calculada apenas imediatamente após o tratamento.

Dessa forma, são extremamente escassos na literatura estudos que consideraram as características anatômicas dos aneurismas, previamente ao tratamento com redirecionadores de fluxo, como determinantes do sucesso ou insucesso dessa terapia.

As falhas do tratamento com dispositivo redirecionador de fluxo podem estar relacionadas à fatores demográficos/ biológicos do paciente, à medida do dispositivo redirecionador e técnica de implantação do mesmo e à morfologia e topografia do aneurisma.

1.7.3.1 Fatores demográficos/ biológicos

A maioria dos estudos não conseguiu identificar fatores demográficos que poderiam estar associados a uma maior probabilidade de falha do tratamento com implante de redirecionador de fluxo. Adeeb et al.[188] identificaram, através de uma regressão logística multivariada, em um grupo de 465 aneurismas tratados com Pipeline, que idade >70 anos e pacientes não tabagistas seriam fatores preditores independentes de oclusão incompleta.

Já Bender et al.[184] estudando um grupo de 445 aneurismas tratados com Pipeline, identificou que o sexo masculino era fator de risco para persistência do aneurisma.

Uma vez que tais achados não são consistentes, investigações adicionais se tornam mandatórias.

1.7.3.2 Fatores relacionados à medida do redirecionador de fluxo e à técnica de implantação

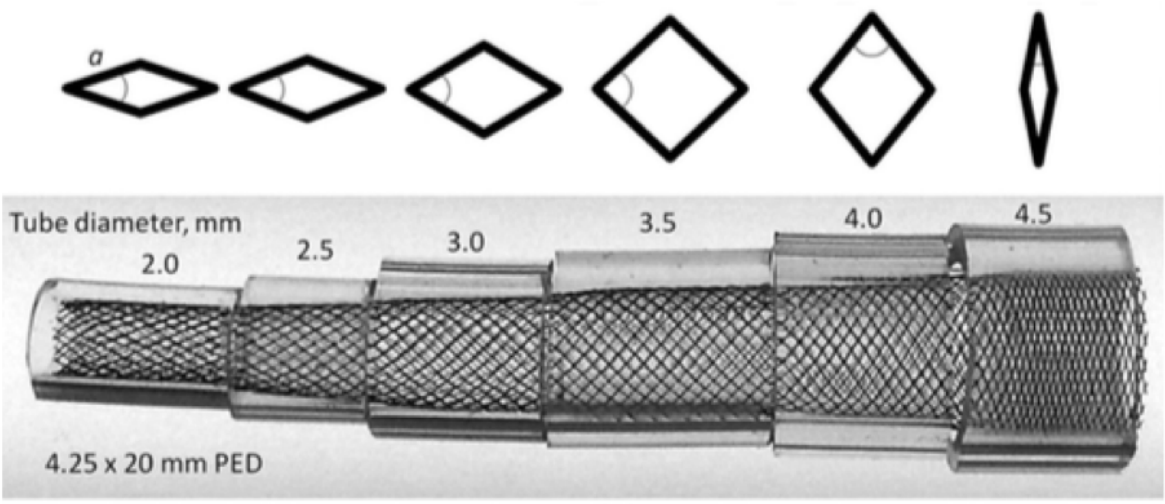
Uma situação que não é infrequente de ser encontrada é aquela em que se decide tratar um aneurisma complexo, de colo largo, com um único Pipeline. Torna-se difícil predizer o comportamento de um dispositivo formado por diversos fios entrelaçados, sobretudo quando este deve se acomodar em um vaso com segmentos de diâmetros variados.[193]

Como exemplo, temos a situação do tratamento de um aneurisma no sifão carotídeo, cujo diâmetro proximal usualmente é maior do que o diâmetro distal. O dispositivo implantado deve ser obrigatoriamente superdimensionado para o vaso distal, a fim de se adaptar ao vaso proximal.

Esse superdimensionamento faz com que a célula do dispositivo, que tem um formato romboide, mude para um formato quadrangular, em função da modificação dos ângulos entre os fios, resultando em aumento da porosidade e, portanto, redução da cobertura metálica. Através de maiores graus de superdimensionamento, as

células voltam a um formato de diamante, cuja porosidade é semelhante caso tivesse sido escolhido um dispositivo com diâmetro adequado para o vaso (Figura 29).[193]

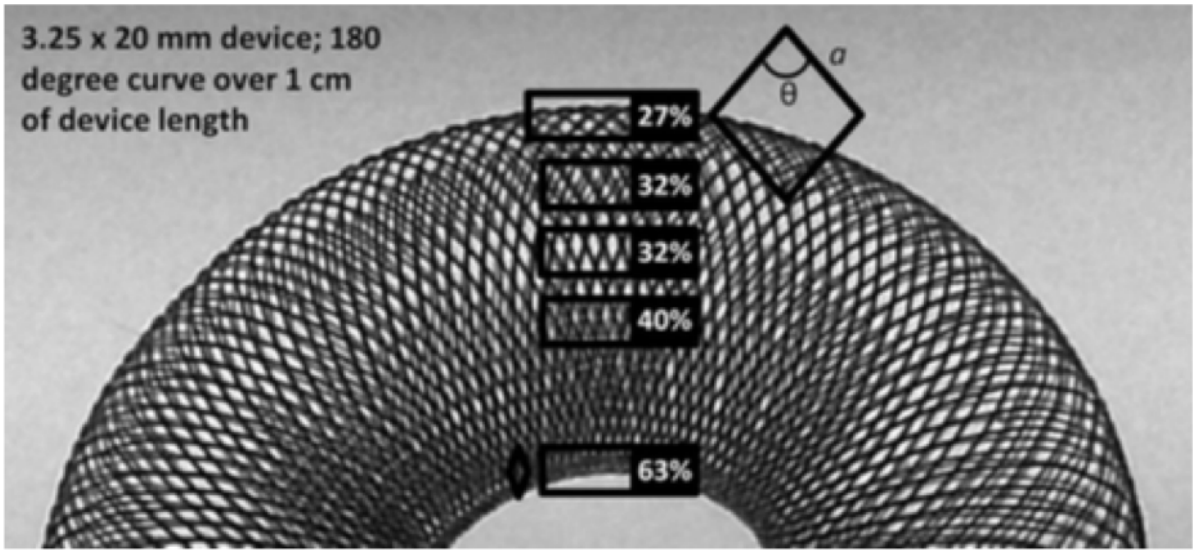
Figura 29 – Comportamento do Pipeline em vasos de diferentes calibres



Teste in vitro mostra a variação do tamanho e formato das células de um dado Pipeline (4.25 x 20 mm) de acordo com o tamanho do vaso onde é implantado. *Fonte: Shapiro, 2016.*

Outra situação distinta ocorre quando se trata aneurismas localizados em segmentos vasculares com curvaturas. O grau de cobertura metálica do dispositivo, nessa situação, não é homogêneo, variando da mais baixa porosidade na parte interior da curva para a mais alta porosidade da parte externa da curva.[193,196]

Figura 30 – Comportamento do Pipeline em curvas



Dependendo da angulação do vaso onde o Pipeline foi implantado, haverá regiões de maior cobertura metálica (na concavidade) e regiões de menor cobertura metálica (na convexidade), para um mesmo dispositivo. *Fonte: Shapiro, 2016.*

Imagens angiográficas em 3D e com tomografia em detector plano mostram que o PED modifica a curvatura da artéria onde foi implantado. Além disso, mudanças estruturais ocorre com o Pipeline ao longo do tempo.[191] Em média, o diâmetro aumenta 0,23 mm e o comprimento reduz 2,88 em um período de 6 meses. Alongamento além de seu comprimento nominal está relacionado a menores taxas de oclusão completa.

Outro fator importante no tratamento de aneurismas com dispositivo redirecionador de fluxo é a perfeita aposição à parede arterial. Um estudo histológico utilizando um modelo aneurismático em coelhos mostrou que a perfeita aposição do redirecionador de fluxo à parede arterial foi fator preditor de oclusão total. A angiografia convencional foi subótima para avaliar a aposição do dispositivo. O estudo sugeriu que a utilização de ferramentas próprias para melhor acessar a aposição é bastante relevante.[192]

A técnica utilizada para implantar o dispositivo é também fundamental. Quando se aplica muita pressão no dispositivo, de forma a compactar a malha, ocorre uma redução da porosidade. Entretanto, essa redução ocorre na região central do dispositivo, já nas extremidades a porosidade praticamente não sofre modificações.[197]

Ao contrário do que se possa inferir, o implante de múltiplos redirecionadores de fluxo (telescopados) não mostrou aumentar as taxas de oclusão dos aneurismas. Com essa estratégia, existe ainda o aumento dos eventos adversos. Portanto, o uso de um só dispositivo é suficiente para tratar a quase totalidade dos aneurismas.[138] Um estudo experimental mostrou que o implante de dois dispositivos, um dentro do outro, pode gerar diversos graus de cobertura metálica. A utilização de dois dispositivos de diâmetros distintos fornece a taxa de cobertura mais uniforme.[198]

Uma variação da técnica do tratamento de aneurismas intracranianos com dispositivos redirecionadores de fluxo seria a associação de micromolas, estas implantadas no interior do saco aneurismático. Tal medida visaria melhorar as taxas de oclusão.

Entretanto, os resultados dos principais trabalhos publicados até então não são inequívocos. Se inicialmente, em 2015, Lin et al.[199], em um estudo comparativo, concluíram que a associação de micromolas ao Pipeline aumentava as taxas de oclusão e reduziam a necessidade de retratamento, Sweid et al.[200] chegaram a uma conclusão oposta. A associação de micromolas não aumentou as taxas de oclusão total.

Apesar das incongruências, a maior parte dos estudos parece corroborar com a ideia de que a associação de micromolas ao Pipeline determinaria a oclusão mais rápida do aneurisma como também reduziria a chance de falha do tratamento. Em um estudo recente, incluindo 491 procedimentos com o PED, a adição de micromolas ao tratamento com o PED foi fator preditivo de oclusão total.[184]

Outra variável, não diretamente relacionada à técnica de implante do redirecionador de fluxo, mas relacionada à técnica de tratamento do aneurisma, é a presença de um *stent* cortado a laser ou "braided" no vaso a ser tratado. O implante prévio desses dispositivos no vaso impacta negativamente a chance de o aneurisma ocluir totalmente após tratamento com um redirecionador de fluxo.[160]

E finalmente, coberturas inadequadas do colo do aneurisma, seja em função de um "endoleak" (má aposição do redirecionador à parede arterial que possibilita a entrada e passagem de sangue entre a parede do vaso e o dispositivo) ou se o dispositivo não cobriu toda sua extensão, determinarão provavelmente falha do tratamento.[160]

1.7.3.3 Fatores relacionados à morfologia e topografia do aneurisma

Algumas características dos aneurismas têm sido relacionadas à falha do tratamento. Aneurismas de morfologia fusiforme estão sob maior risco de não ocluírem totalmente em comparação com aneurismas saculares.[160]

Aneurismas de localização distal estariam também mais associados à falha do tratamento.[189,190] Os aneurismas de maior tamanho seriam mais propensos a não ocluírem no controle de longo prazo.[189] Segundo Bender et al.[184], um maior diâmetro do aneurisma se relacionaria a um risco de 3,5 vezes maior de falha terapêutica.

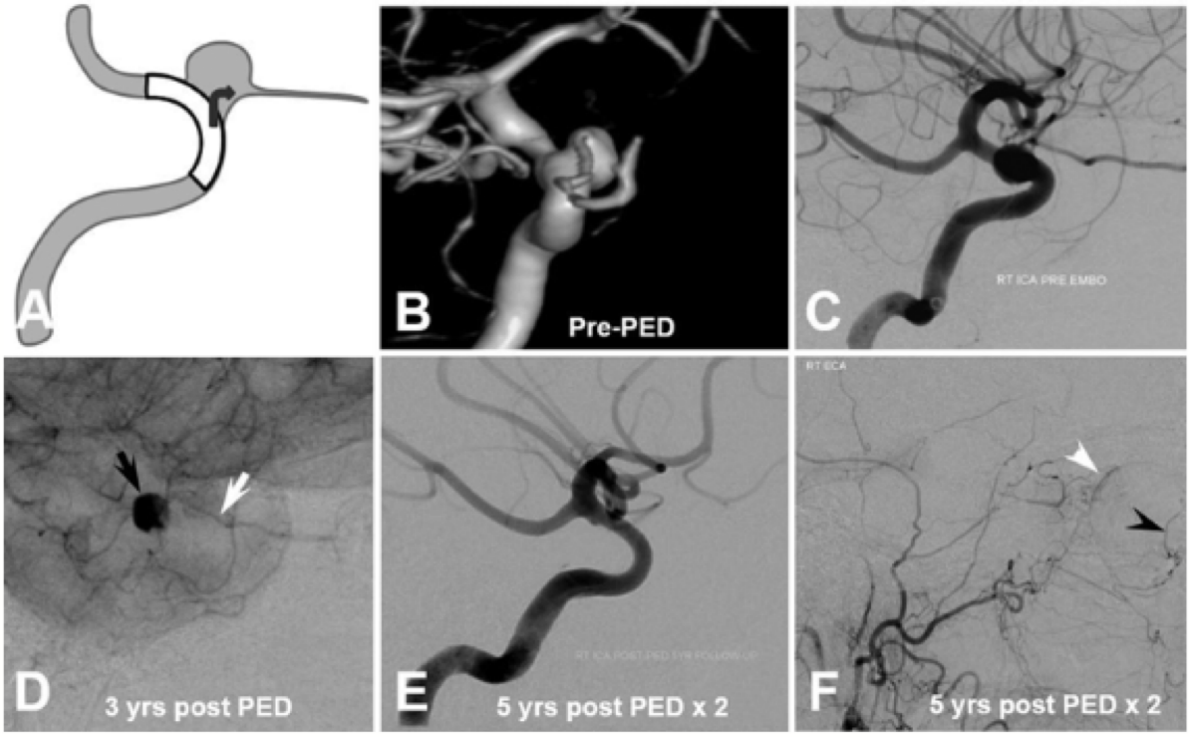
O tamanho do colo do aneurisma e a relação fundo/colo são inconsistentemente relatados como fatores de risco para falha do tratamento.[160]

Por último, mas não menos importante, podemos citar a presença de ramos originários do interior do saco aneurismático como fator de risco para enchimento residual pós-tratamento. Este é o fator estudado na presente tese.

O tratamento de aneurismas que incorporam em seu saco uma artéria sempre foi desafiador. Se ao mesmo tempo, é desejado que se oclua totalmente o saco aneurismático, por outro lado a oclusão da artéria que se origina do interior do aneurisma pode determinar complicações. Os tratamentos precedentes, incluindo

remodelagem por balão e embolização auxiliada por *stent*, possibilitavam o tratamento desse grupo de aneurismas, porém com resultado de longo prazo insatisfatório.[112,118,121] Dessa forma, os redirecionadores de fluxo surgiram como uma possível alternativa. Teoricamente, tais dispositivos poderiam ocasionar a oclusão total do saco aneurismático e além disso, manter o ramo incorporado patente.

Figura 31 – Efeito do ramo que se origina do interior do aneurisma



A. Ilustração de um aneurisma do segmento oftálmico tratado com Pipeline, cuja artéria oftálmica origina-se de seu interior. **B.** Reconstrução 3D mostra a origem da artéria oftálmica no interior do saco. **C.** Angiografia pré-tratamento. **D.** Controle angiográfico após 3 anos mostra enchimento residual do aneurisma. Note que a artéria oftálmica (seta) mantém o fluxo para o interior do aneurisma. **E.** Controle após 5 anos, após implante de mais 2 Pipelines adicionais, mostra oclusão completa do aneurisma e da artéria oftálmica. **F.** A artéria oftálmica é perfundida através de anastomose da artéria carótida externa. *Fonte: Shapiro, 2016.*

O primeiro autor que levantou a hipótese de que os ramos que se originam do saco aneurismático poderiam impedir a oclusão total do aneurisma foi Kan, em 2015.[178] Foram relatados 4 casos de aneurismas de artéria carótida interna, cujas artérias comunicantes posteriores, de padrão fetal, originavam-se do interior do saco aneurismático. Todos pacientes foram tratados com o PED, sendo 3 deles com um único dispositivo e 1 deles com 2 dispositivos telescopados. Um aneurisma havia sido tratado previamente com micromolas e recanalizou. Dois outros aneurismas foram tratados com micromolas no mesmo tempo do implante do redirecionador de fluxo. Os controles angiográficos, variando de 18 meses a 3 anos após o tratamento, mostraram

persistência dos 4 aneurismas. Os autores concluíram que os aneurismas que incorporam uma artéria comunicante posterior de padrão fetal não seriam candidatos ideais para serem tratados com redirecionadores de fluxo.

O segundo artigo abordando o mesmo tema foi publicado no mesmo ano.[180] Como Kan, Tsang relatou 4 casos de aneurismas com artérias comunicantes posteriores fetais originando-se do saco. Obteve-se o mesmo resultado, isto é, falha de tratamento em todos casos. O autor levantou a hipótese de que a artéria comunicante posterior de grande calibre determinaria um efeito aspirativo para o interior do aneurisma, reduzindo, portanto, o efeito redirecionador. O fluxo retrógrado para a comunicante posterior, por intermédio do segmento P1 da artéria cerebral posterior ipsilateral, poderia também contribuir para a persistência do aneurisma.

Em 2016, Shapiro[160] analisou 100 pacientes tratados e ao final de 1 ano, a angiografia de controle mostrava que 19 (21%) aneurismas apresentavam enchimento residual. Identificou-se que em 7 casos, uma artéria originando-se do interior do saco foi responsável pela falha. Em 4 casos a artéria envolvida era a oftálmica e em 3 casos a comunicante posterior. O efeito aspirativo do ramo, como mecanismo de persistência do aneurisma, foi novamente destacado.

Kan[185] em uma segunda publicação relatou uma série de 16 aneurismas que incorporavam uma artéria terminal, sem circulação colateral significativa, tratados com o PED. Foram incluídos 7 aneurismas de comunicante posterior, 5 aneurismas de artéria oftálmica, 1 de cerebelar superior, 1 de cerebelar anterior inferior e 2 de cerebral média. Nenhum dos aneurismas ocluiu completamente no seguimento.

A seguir, outros dois autores, em 2016 e 2017, relataram pequenas séries de casos de falência de aneurismas com a comunicante posterior envolvida.[182,183] Entretanto, nenhum estudo comparativo havia sido realizado até então, de forma a permitir conclusões estatisticamente mais consistentes.

Após a publicação dos resultados da presente tese, outros artigos sobre a interferência desses ramos na oclusão dos aneurismas foram disponibilizados e serão apresentados na discussão final.

1.8 Fronteiras científicas e contextualização do estudo

Os dispositivos redirecionadores de fluxo representaram uma verdadeira revolução no tratamento endovascular de aneurismas cerebrais complexos.

Aneurismas que antes eram considerados impossíveis de serem tratados por método endovascular, agora são rotineiramente tratados. Um número cada vez maior de pacientes, portando grande variedade de aneurismas, se beneficia dessa técnica. A segurança do dispositivo é bem conhecida, assim como as taxas de oclusão de longo prazo.

Entretanto, mesmo após o tratamento com os dispositivos redirecionadores de fluxo, uma parcela dos aneurismas cursa com enchimento residual em controles angiográficos seriados. Tal desfecho é considerado uma falha do tratamento. Apesar dos diversos estudos sobre os dispositivos redirecionadores de fluxo, ainda não é conhecido perfeitamente qual subgrupo de pacientes tratados com esta tecnologia apresenta maior probabilidade de falha terapêutica, isto é, enchimento residual do aneurisma em controle de longo prazo.

A identificação dos fatores de risco para falha do tratamento com Pipeline e outros redirecionadores de fluxo é de especial importância. Os aneurismas recobertos por redirecionadores, porém, apenas parcialmente ocluídos não podem ser acessados, já que não é possível cruzar a malha do dispositivo com os microcateteres disponíveis. Dessa forma, uma terapia de resgate através do implante de micromolas não é alternativa. Portanto, conhecer a possibilidade de falha e limitações de um dado tratamento é fundamental para a escolha da melhor técnica a ser empregada.

Assim, o presente estudo avaliará os resultados clínicos e angiográficos, em uma população portadora de aneurismas intracranianos, tratados com dispositivos redirecionadores de fluxo. As taxas de oclusão aneurismáticas de longo prazo serão estudadas, incluindo os possíveis fatores envolvidos na falha do tratamento, sobretudo a influência dos ramos que se originam do interior do saco aneurismático como determinantes do enchimento residual.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

O objetivo principal desse estudo foi comparar as taxas de oclusão de aneurismas intracranianos com a presença de ramos originários do saco aneurismático *versus* aneurismas intracranianos sem a presença de ramos originários do aneurisma, tratados por meio do implante do dispositivo redirecionador de fluxo Pipeline, em dois momentos, 6 meses e 12 meses após o tratamento.

2.2 Objetivos secundários

1. Determinar a segurança do tratamento de aneurismas intracranianos com o dispositivo Pipeline, por meio da avaliação clínica dos pacientes através da escala de Rankin modificada após 6 meses e 12 meses do tratamento.
2. Avaliar a ocorrência de morte e AVC (isquêmico ou hemorrágico) durante e após o tratamento com dispositivo Pipeline.
3. Avaliar a ocorrência de uma combinação de complicações diversas, incluindo tromboembolismo, perfuração de vaso, dissecção arterial, ruptura do aneurisma, pseudoaneurisma femoral, hematoma retroperitoneal, oclusão da artéria portadora, durante e após o tratamento.
4. Descrever as taxas de oclusão de ramos laterais da artéria carótida interna cobertos pelo dispositivo redirecionador de fluxo.
5. Avaliar as taxas de oclusão total dos aneurismas tratados com dispositivo redirecionador de fluxo, identificando fatores anatômicos do aneurisma e técnicos do tratamento associados à oclusão incompleta.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Considerações éticas

Este estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinki e da Declaração de Boas Práticas Clínicas.

O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e do Hospital Felício Rocho em Belo Horizonte, Minas Gerais.

O estudo foi registrado no Brasil, pelo sistema CEP-CONEP, através do sítio na internet do Ministério da Saúde, denominado Plataforma Brasil (website: http://plataformabrasil. saude.gov.br/login.jsf) sob o número 63344016.5.0000.5440.

Todos os pacientes ou seus representantes legais leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo.

Os pacientes foram submetidos a uma intervenção terapêutica única. Isto é, todos os pacientes foram submetidos ao mesmo procedimento (braço único). Não houve grupo controle.

Tanto a intervenção quanto o dispositivo utilizado são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portanto, não se tratou de um estudo experimental. Muitos pacientes foram tratados durante o mesmo período, fora do estudo, em centros não participantes, como um tratamento já bem estabelecido.

Considerando que aneurismas intracranianos podem ser tratados por método cirúrgico ou endovascular e que existem várias opções de técnicas de tratamento endovascular, vários profissionais participaram da tomada de decisão quanto ao tratamento mais adequado caso a caso.

Dessa forma, através da participação das equipes de Neurorradiologia Intervencionista, Neurologia e Neurocirurgia de cada instituição, analisaram-se as relações de risco-benefício em todos os casos, com o objetivo de evitar o viés de tentar aumentar o recrutamento de pacientes para o estudo tratados por redirecionador de fluxo.

3.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, de braço único, envolvendo dois centros, conduzido em acordo com as diretrizes STROBE (Strengthening of the Reportening of Observational Studies in Epidemiology).

Foram incluídos pacientes tratados consecutivamente com dispositivo redirecionador de fluxo Pipeline, entre novembro de 2011 e junho de 2016. Todos os dados foram coletados prospectivamente.

Os dois centros participantes foram o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo e o Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais.

3.2.1 Critérios de seleção

Os critérios de inclusão foram:

a. Qualquer idade
b. Aneurisma intracraniano sacular, fusiforme, dissecante ou “blister”
c. Aneurisma intracraniano não tratado ou aneurisma previamente tratado parcialmente por técnica endovascular e ou cirúrgica
d. Aneurisma intracraniano de parede lateral
e. Aneurismas intracranianos tratados com pelo menos um dispositivo Pipeline

Os critérios de exclusão foram:

a. Aneurismas intracranianos rotos
b. Aneurismas intracranianos de bifurcação
c. *Stent* cortado a *laser* previamente implantado no vaso a ser tratado
d. Contraindicação a procedimentos sob anestesia geral
e. Contraindicação ao uso de dupla antiagregação plaquetária
f. Presença de diástase hemorrágica ou estado de hipercoagulabilidade
g. Alergia aos componentes do dispositivo Pipeline

3.3 Operadores

Todas as intervenções foram realizadas por seis operadores principais, todos titulados pela Sociedade Brasileira de Neurorradiologia (SBNR):

1. Equipe Ribeirão Preto: Daniel Giansante Abud, Guilherme Seizem Nakiri e Luís Henrique de Castro Afonso
2. Equipe Belo Horizonte: Felipe Padovani Trivelato, Marco Túlio Salles Rezende e Alexandre Cordeiro Ulhôa.

3.4 Cálculo da amostra

A amostra foi calculada a partir do website (http://www.sealedenvelope.com), que utiliza como base a seguinte equação[201]:

$n = f(\alpha/2, \beta) \times [p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)] / (p_2 - p_1)^2$

Onde: n= tamanho da amostra, α= erro tipo 1, β= erro tipo 2, p_1= porcentagem esperada de oclusão total no grupo sem ramos originários do aneurisma, p_2= porcentagem de oclusão total esperada no grupo sem ramos originários do aneurisma.

O cálculo da amostra para comparação das taxas de oclusão nos dois grupos, com ramo originário do aneurisma (taxa de oclusão estimada de 70% - p_1) e sem ramo originário do aneurisma (taxa de oclusão relatada na literatura de 90% - p_2), com β= 0,05, α= 0,05, foi de 196 aneurismas.

Considerando que os aneurismas intracranianos apresentam prevalência relativamente baixa e que nem todos os aneurismas intracranianos seriam candidatos a tratamento com dispositivo redirecionador de fluxo, o número recrutado de casos não seria elevado. Estimou-se que os dois centros incluiriam cerca de 50 pacientes por ano.

Portanto, de acordo com o cálculo do tamanho da amostra, seriam necessários cerca de 4 anos para recrutar os pacientes e mais 1 ano para realizar os controles angiográficos de todos os casos tratados. Optou-se, então, por premissa de tempo, por avaliar retrospectivamente todos os aneurismas tratados nos dois serviços, de 2011 a 2016, e caso necessário, prospectivamente os aneurismas a serem tratados nos 18 meses seguintes.

3.5 Pacientes

Foram incluídos 117 pacientes portadores de 157 aneurismas intracranianos, recrutados nos dois serviços, sendo a grande maioria no Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte. Portanto, um número inferior ao tamanho da amostra previamente

calculada, de 196 aneurismas, foi suficiente para a análise. Não foi necessário o recrutamento prospectivo.

Os pacientes portadores de aneurismas cerebrais, diagnosticados em propedêutica vascular não invasiva, incluindo angioTC e angioRM, candidatos a tratamento endovascular, eram submetidos a angiografia cerebral para avaliação anatômica do aneurisma. Especial ênfase era dada à localização do aneurisma, dimensão do colo e do fundo e presença de ramos originários do interior do aneurisma.

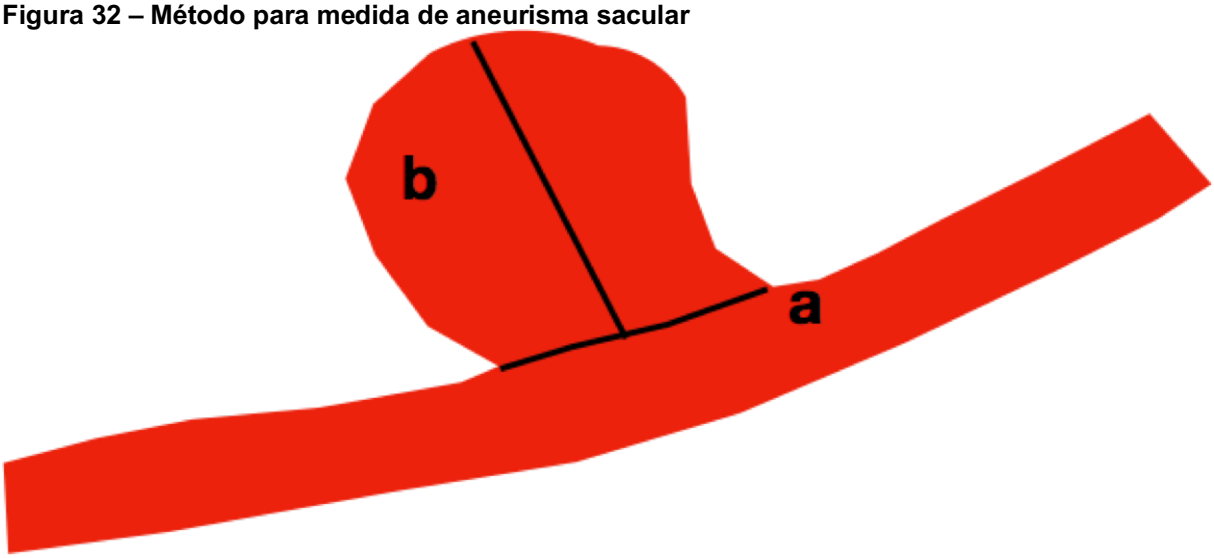
Os casos eram avaliados pela equipe e decidido se o tratamento endovascular através do implante de dispositivo redirecionador de fluxo era adequado.

Os dados referentes ao diagnóstico, características demográficas do paciente, características do aneurisma tratado, tratamento instituído e seguimento clinico e radiológico foram prospectivamente coletados desde 2011.

O banco de dados foi então consultado. Os critérios de seleção citados anteriormente eram analisados e, se preenchidos todos os critérios, os pacientes eram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos: aneurismas com ramos que se originavam de seu interior e aneurismas sem tais ramos.

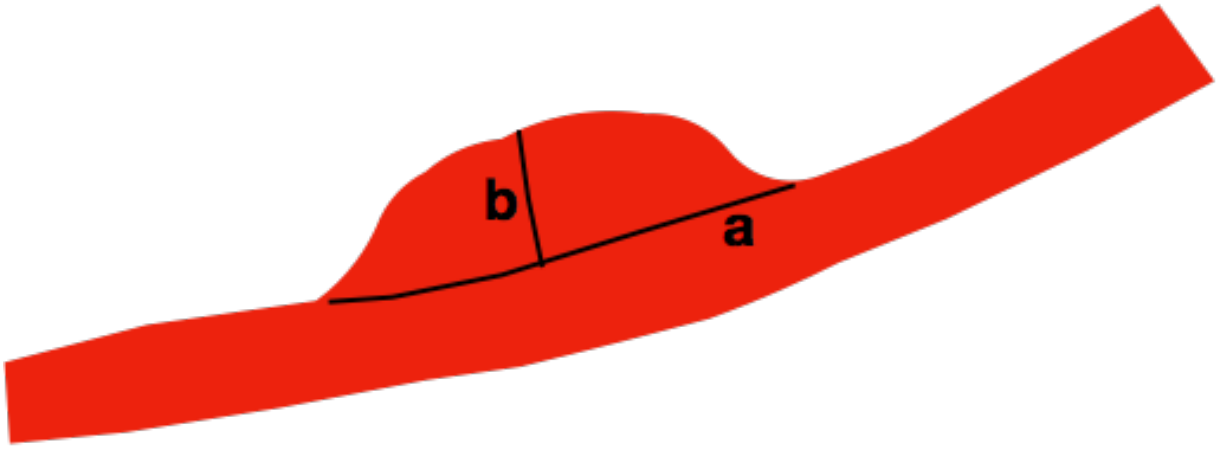
Os dados pré-operatórios incluíam idade, sexo, apresentação clínica, escore na escala de Rankin modificada, escore na escala do National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), localização do aneurisma, tamanho do aneurisma (diâmetro, colo, razão fundo/colo) (Figuras 32 a 34), posição do aneurisma em relação à angulação da artéria portadora (Figura 35), tratamentos prévios e a presença de artéria originando-se do saco (Figura 36).

Figura 32 – Método para medida de aneurisma sacular



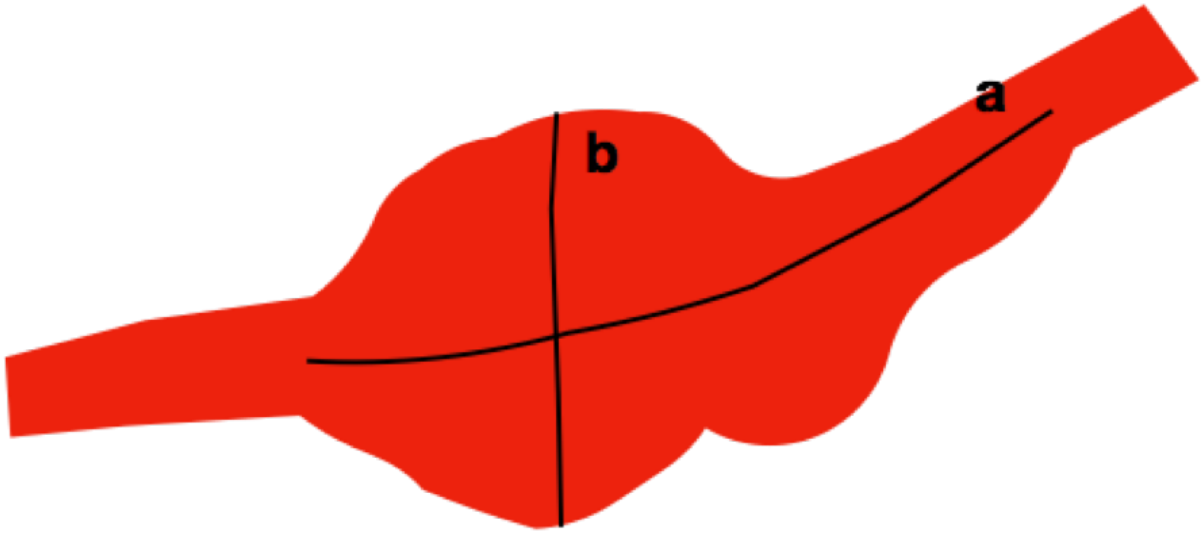
a= colo do aneurisma; b= fundo do aneurisma (maior medida). *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 33 – Método para medida de aneurisma fusiforme I



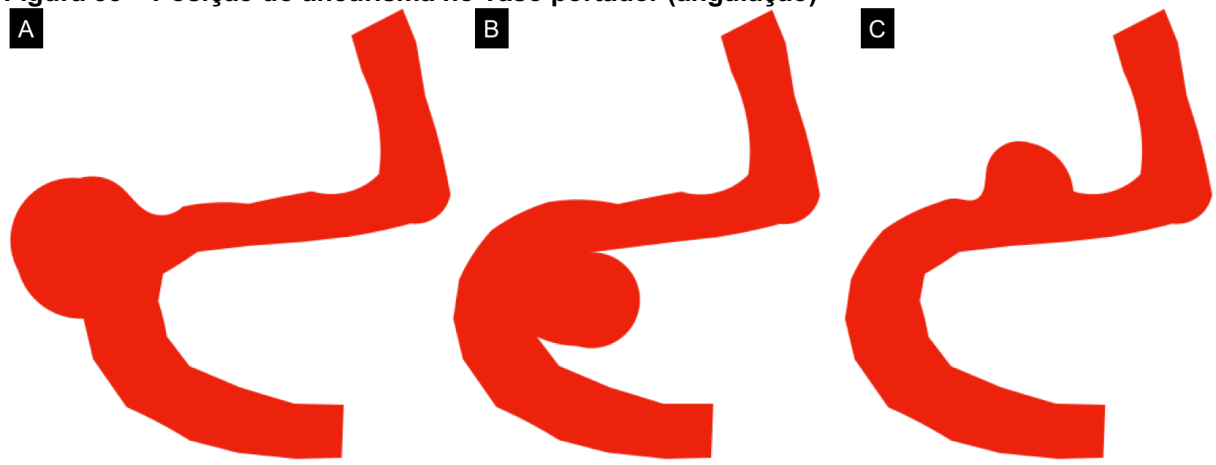
Aneurismas fusiformes assimétricos. a= colo; b= fundo do aneurisma. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 34 – Método para medida de aneurisma fusiforme II



Aneurismas fusiformes simétricos (envolvendo a parede arterial circunferencialmente). a= colo; b= fundo do aneurisma (o maior diâmetro do vaso na região do aneurisma). *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 35 – Posição do aneurisma no vaso portador (angulação)



A. Aneurisma localizado na convexidade. **B.** Aneurisma localizado na concavidade. **C.** Aneurisma localizado em um segmento reto. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 36 – Grupos do estudo (com ramo vs sem ramo)



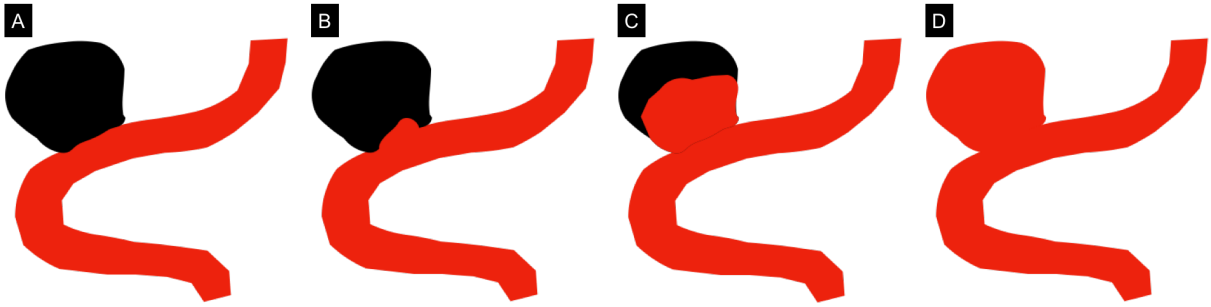
A. Aneurisma sem ramo originando de seu interior. **B.** Aneurisma com ramo originando de seu interior (do colo). **C.** Aneurisma com ramo originando de seu interior (do fundo). *Fonte: elaborada pelo autor.*

Os dados peri-operatórios incluíram aneurismas tratados, dimensão do dispositivo redirecionador de fluxo, realização de angioplastia por balão, ocorrência de complicações técnicas, ocorrência de complicações tromboembólicas e ramos laterais cobertos pelo redirecionador de fluxo.

Os dados pós-operatórios incluíram taxa de oclusão, ocorrência de complicação neurológica (AIT, AVC, isquemia retiniana, paralisia de nervo craniano), estenose *in stent*, patência dos ramos laterais cobertos, migração do dispositivo, escore pela mRS, escore da NIHSS.

O seguimento radiológico incluiu 3 angiografias de controle: imediatamente após o procedimento, após 6 meses e após 12 meses. As taxas de oclusão foram classificadas como: oclusão completa - sem qualquer resíduo; quase completa – enchimento de colo residual; parcial – enchimento de corpo do aneurisma; inalterado – aneurismas com dimensões como no pré-operatório (Figura 37). Todas as imagens foram avaliadas por dois Neurorradiologistas independentes. Na vigência de alguma discrepância entre os dois avaliadores, um terceiro neurorradiologista tomou a decisão final.

Figura 37 – Classificação de oclusão do aneurisma



A. Oclusão total. **B.** Oclusão quase total. **C.** Oclusão parcial. **D.** Inalterado. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente, através de exame neurológico antes do tratamento e após 30 dias, 6 meses e 12 meses depois do tratamento. Para mensurar os desfechos neurológicos foi utilizada a escala do mRs (ANEXO A). Essa escala foi obtida até uma hora antes do tratamento e no seguimento, em cada consulta.

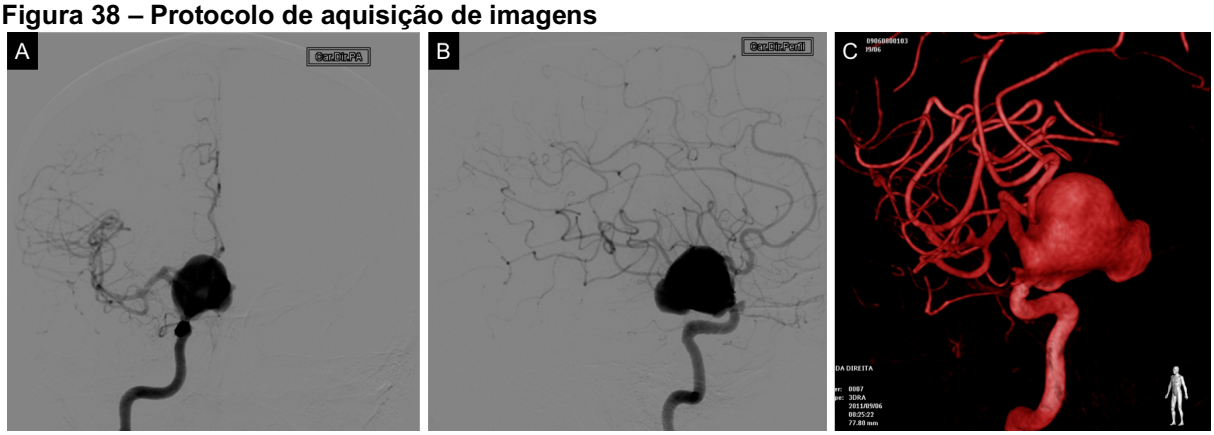
O AVC foi definido como um déficit neurológico novo que persistiu por mais de 24 horas. O AIT foi definido como um déficit neurológico novo que persistiu por menos de 24 horas. Isquemia retiniana foi definida como perda súbita de parte ou totalidade do campo visual de um olho, com ou sem recuperação.

Ao final da coleta os dados foram analisados por um estatístico especializado em bioestatística. Somente após esta etapa os pesquisadores tiveram acesso aos resultados e fizeram suas interpretações.

3.6 Aquisição de imagens

As imagens da anatomia vascular e do padrão hemodinâmico cerebral foram adquiridas através de Angiografia cerebral digital por subtração, através de angiógrafo Siemens Artis Q biplano (Siemens, Munique, Alemanha), Philips FD10 monoplano (Philips Medical, Best, Holanda) ou GE Innova monoplano (GE Healthcare, Wauwatosa, EUA). As incidências mínimas realizadas foram: póstero-anterior (PA), perfil e de trabalho (melhor incidência para definir o colo do aneurisma), pré-tratamento, além de angiografia rotacional com reconstrução em 3D. Imagens similares foram adquiridas imediatamente pós-tratamento, 6 meses e 12 meses após o tratamento (Figura 38).

Figura 38 – Protocolo de aquisição de imagens



A. Angiografia por subtração digital em projeção póstero-anterior. **B.** Angiografia em perfil. **C.** Reconstrução tridimensional na incidência de trabalho. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Em caso de complicação neurológica realizou-se ressonância magnética para pesquisa de hemorragia, isquemia e ou efeito de massa.

3.7 Protocolo de antiagregação plaquetária

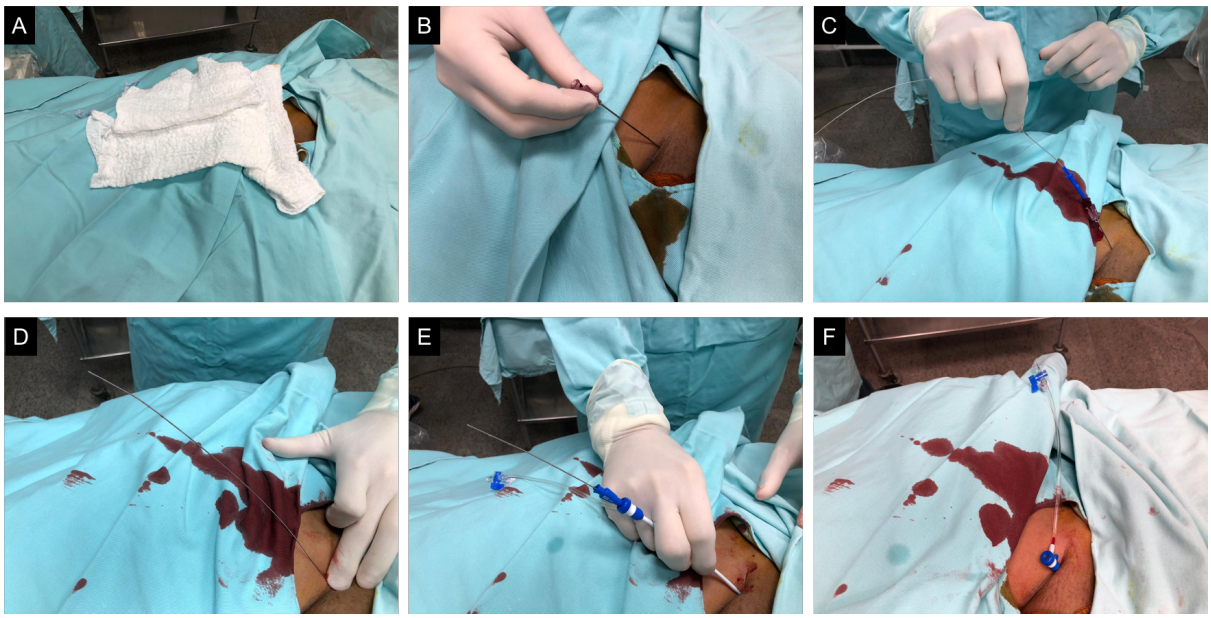
Foi prescrito para todos os pacientes a associação de clopidogrel (75 mg/dia) e aspirina (100 mg/dia) iniciada 5 dias antes do procedimento e então, mantida durante 6 meses. Após os 6 meses, o clopidogrel era suspenso e a aspirina mantida por mais 6 meses, no mínimo. Não foi utilizado teste de antiagregação plaquetária.

3.8 Procedimento endovascular

Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral. Heparina era administrada, inicialmente em bolo de 5.000 UI e então utilizavam-se doses adicionais de acordo com a duração do procedimento.

Todos os tratamentos foram realizados através de punção da artéria femoral comum pela técnica de Seldinger, respeitando a técnica padrão de antissepsia. Foi utilizado introdutor femoral 8F (Figura 39).

Figura 39 – Acesso femoral pela técnica de Seldinger



A. Antissepsia em região femoral e colocação de campos estéreis. **B.** Punção da artéria femoral comum, identificada sob palpação, com agulha. **C.** Passagem de fio guia teflonado 0.038" no interior da agulha, atingindo o lúmen da artéria femoral comum. **D.** Retirada da agulha de punção, mantendo o fio guia na posição. **E.** Colocação de introdutor arterial com dilatador. **F.** Retirada do dilatador e fio guia, com introdutor valvulado já em posição. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Realizava-se cateterismo das artérias carótidas comuns ou artérias vertebrais, de acordo com a localização do aneurisma, com o uso de cateter angiográfico diagnóstico 5F, curva Vertebral ou Simmons 2, com auxílio de fio guia hidrofílico de 0.035".

Utilizou-se sistema tria-axial na totalidade dos casos. Através de manobra de troca, o cateter diagnóstico era retirado e por sobre o fio guia hidrofílico, que havia sido posicionado em artéria carótida externa ou artéria subclávia, o cateter de suporte proximal era navegado.

O cateter de suporte proximal, para aneurismas de circulação anterior, era mantido, inicialmente no bulbo carotídeo e para aneurismas de circulação posterior, na subclávia, junto à origem da artéria vertebral. Em algumas situações, dependendo do suporte necessário, esse cateter era avançado mais distalmente, no interior da artéria vertebral ou no segmento petroso da artéria carótida interna.

Foram utilizados os seguintes cateteres de suporte proximal: Pinacle Destination 6F (Terumo Medical Corporation, Somerset, Nova Jersey, EUA), Neuron Max 088 (Penumbra, Alameda, Califórnia, EUA), IVA 6F (Balt Extrusion, Montmorency, França), KSAW (Cook Medical Inc, Bloomington, Indiana, EUA), Epsylar (Optimed, Ettlingen, Alemanha).

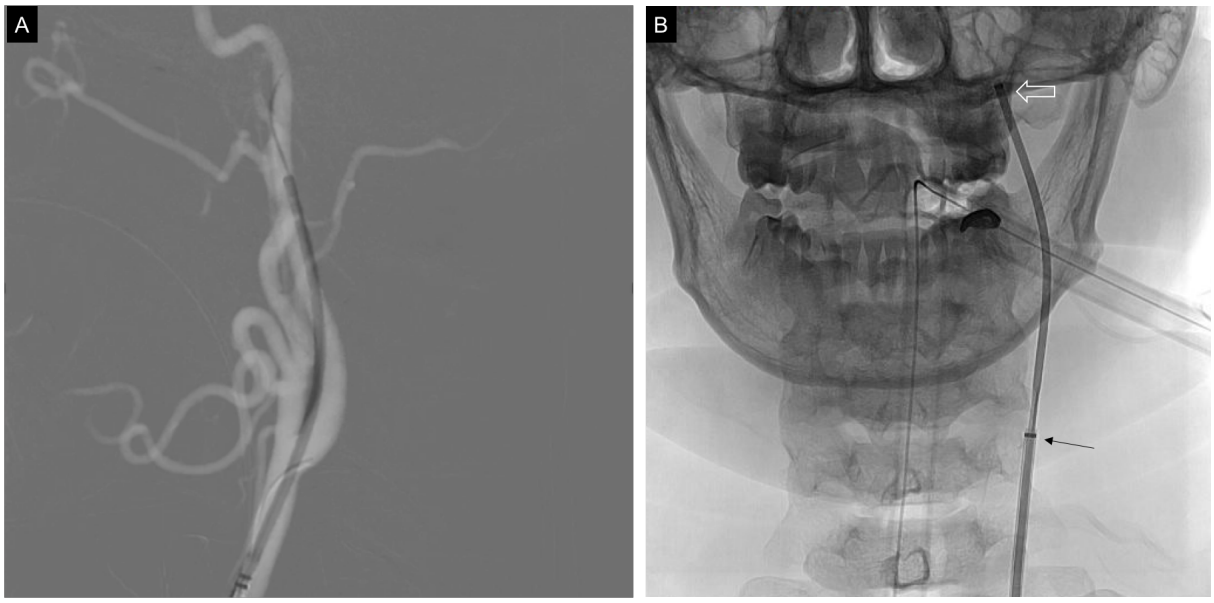
Já com o cateter de suporte proximal posicionado no vaso cervical, passava-se coaxialmente, o cateter de acesso distal. Este era posicionado no segmento petroso ou cavernoso, no território carotídeo e no segmento V2 ou V3, no território vertebro-basilar.

Foram utilizados os seguintes cateteres de acesso distal: Neuron 070 (Penumbra, Alameda, Califórnia, EUA), Neuron 053 (Penumbra, Alameda, Califórnia, EUA); DAC 070 (Stryker), DAC 057 (Stryker, Irvine, Califórnia, EUA), Fargo (Balt Extrusion, Montmorency, França) (Figura 40 e 41).

Nesse momento eram realizadas séries angiográficas pré-procedimento em incidência póstero-anterior, em incidência lateral e incidência de trabalho, incluindo angiografia em 3D.

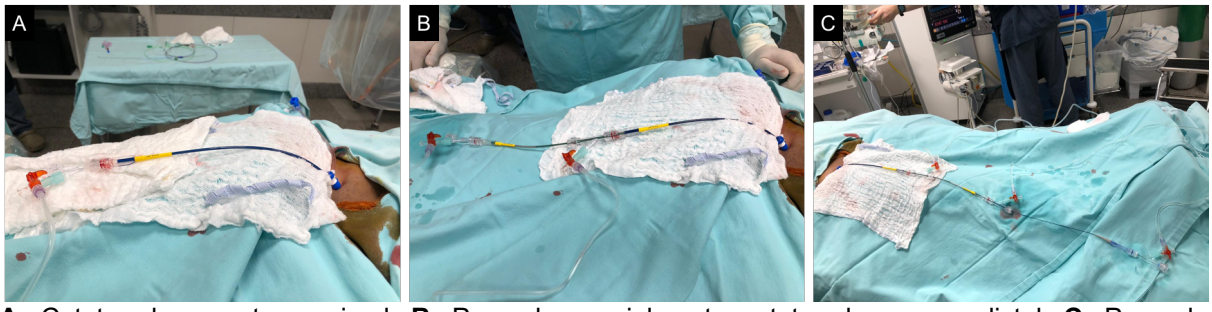
Essas imagens angiográficas convencionais e em 3D eram utilizadas para se escolher as dimensões do dispositivo Pipeline a ser implantado.

Figura 40 – Sistema triaxial de acesso



A. Navegação e posicionamento dos cateteres sob imagem de “road mapping”. **B.** Radioscopia mostra extremidade do cateter de suporte proximal (seta preta) e extremidade do cateter de acesso distal (seta branca). *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 41 – Sistema triaxial no campo operatório



A. Cateter de suporte proximal. **B.** Passado coaxialmente cateter de acesso distal. **C.** Passado coaxialmente microcateter 0,027” compatível o dispositivo redirecionador de fluxo. Note que os 3 cateteres estão ligados a sistema de perfusão pressurizado, com irrigação contínua com soro fisiológico. *Fonte: elaborada pelo autor.*

A seguir, um microcateter guiado por microfio guia hidrofílico 0,014 polegadas era navegado na circulação intracraniana, de forma a cruzar o colo do aneurisma, posicionando-o no mínimo 5 cm distal ao colo do aneurisma. Utilizou-se apenas um microcateter, Marksman (Medtronic, Irvine, Califórnia, EUA). Dois diferentes microfios guia foram utilizados, Transend 14 EX (Stryker, Irvine, Califórnia, EUA) e Silverspeed 14 (Medronic, Irvine, Califórnia, EUA) (Figura 42).

As dimensões do vaso onde seria implantado o dispositivo redirecionador de fluxo eram medidas, sobretudo o diâmetro ao nível do colo, proximal e distal ao aneurisma. O maior diâmetro encontrado na zona de implantação do redirecionador era aceito como o diâmetro do dispositivo a ser implantado. O comprimento do

redirecionador era selecionado de acordo com o tamanho do colo do aneurisma. À medida do colo acrescia-se no mínimo 10 mm, de forma a fornecer uma margem de ancoramento de 5 mm de cada lado (Figura 42). Foi permitido o implante de micromolas no interior do aneurisma no mesmo tempo, não sendo critério de exclusão. As micromolas poderiam se implantadas antes de navegar o microcateter Marksman, utilizando então o sistema triaxial como via de acesso, ou poderiam ser implantadas após o implante do PED, técnica em "jail". Nesse caso, punção femoral bilateral era necessária para fornecer segunda via de acesso para navegação de cateteres simultaneamente.

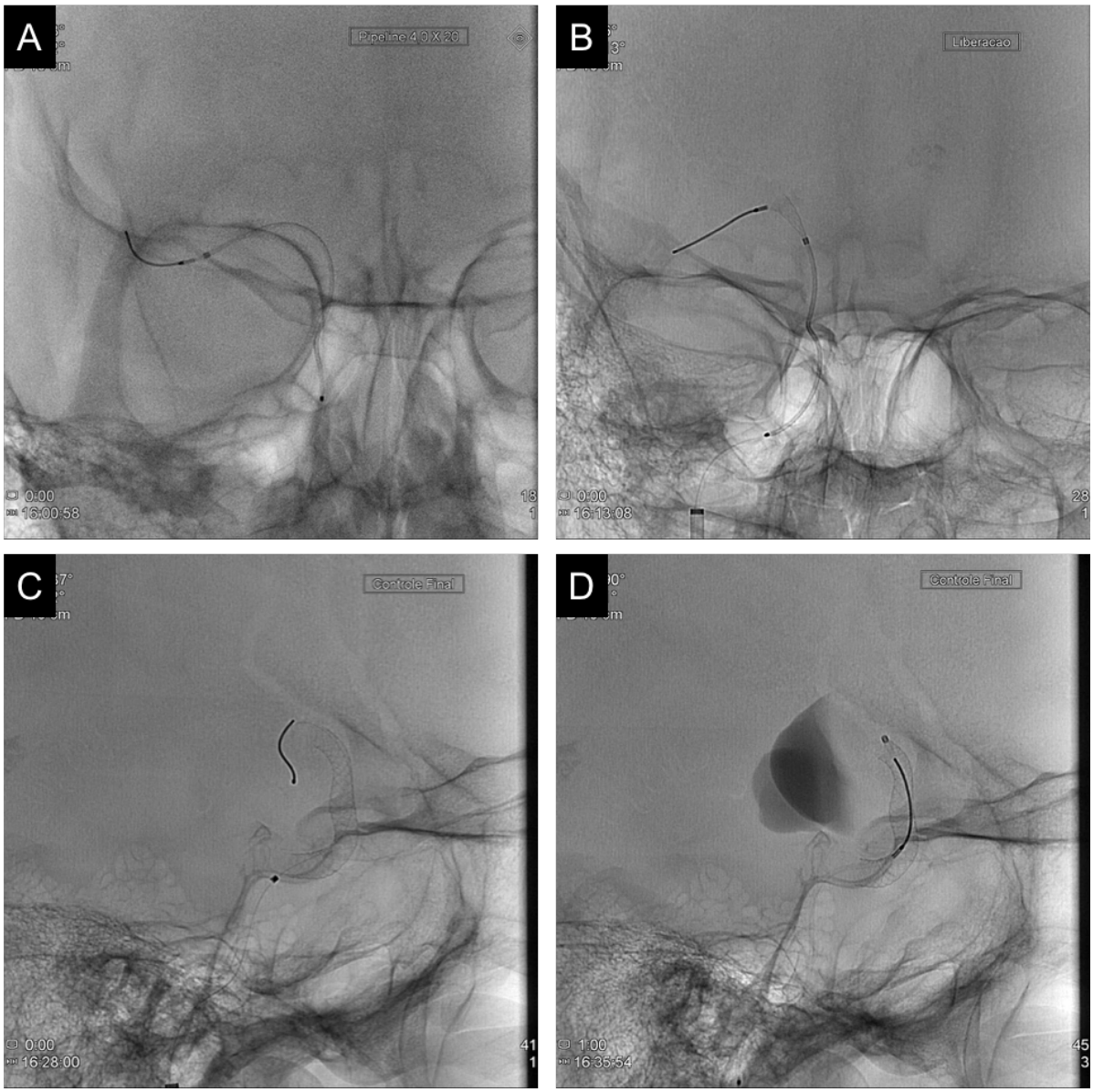
Figura 42 – Escolha do diâmetro do PED



A. Radioscopia mostra microcateter (seta preta) já navegado distal ao aneurisma sobre fio guia 0,014" (seta branca). **B.** Ferramenta virtual utilizada sobre a angiografia em 3D para simular o PED. **C.** Medida do colo= 8,5 mm (amarelo), artéria distal ao aneurisma= 3.6 mm (verde) e artéria proximal ao aneurisma= 3,9 mm (azul). Logo escolhido PED 4,0 x 20 mm. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Apenas o dispositivo Pipeline foi utilizado no estudo. Tal dispositivo foi selecionado por ter registro na ANVISA, ser o dispositivo mais utilizado em todo o mundo e ser aquele que possui a literatura mais vasta a seu respeito. O objetivo sempre foi de utilizar um único dispositivo por caso. Entretanto, em situações de colo muito largo foram utilizados mais de um dispositivo para possibilitar que toda a extensão do colo fosse recoberta. Após a escolha da medida, o dispositivo era navegado no interior do microcateter até atingir sua extremidade distal. O PED era então empurrado de forma a expor para fora do microcateter o "tip coil" e "protective coil". Após a exteriorização do "protective coil" a extremidade do PED era exposta para fora do microcateter. Poderia haver um desprendimento do PED e sua extremidade distal se expandia ou era necessário rodar o fio de entrega para que este se desprendesse do "protective coil" (Figura 43).

Figura 43 – Liberação do PED

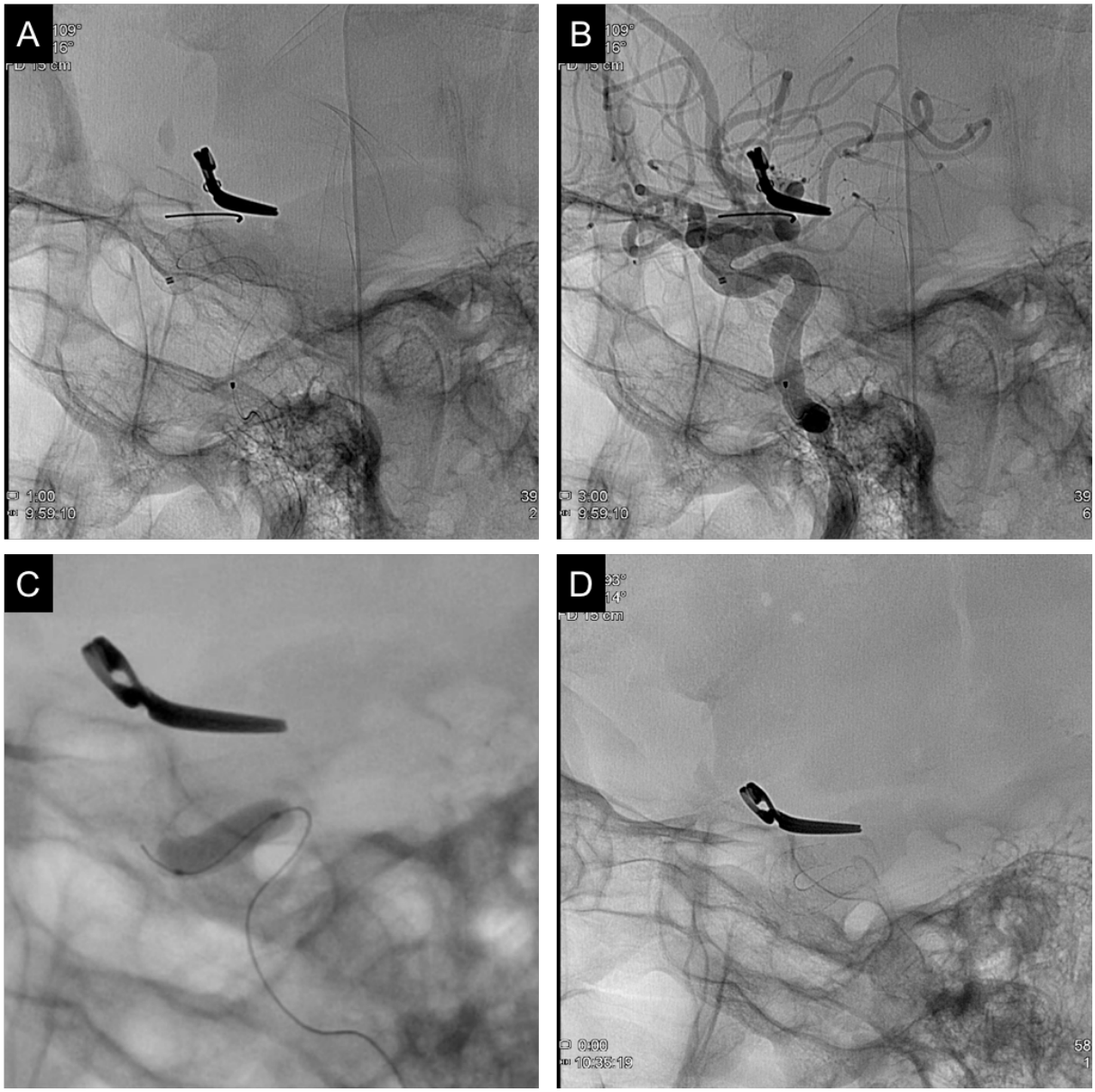


A. Radioscopia mostra PED no interior do microcateter Marksman, com o *tip coil* já exteriorizado na artéria cerebral média (mesmo paciente da figura anterior). **B.** Pipeline parcialmente aberto, tracionado até a artéria carótida interna. **C.** PED totalmente liberado. **D.** *Tip coil* recuperado para o interior do microcateter. Note a retenção de contraste no interior do aneurisma. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Uma vez que o PED estivesse com sua extremidade distal expandida, todo o conjunto era tracionado, a fim de posicionar o PED próximo ao colo do aneurisma. A zona de ancoramento de no mínimo 5 mm era desejada. Após o PED encontrar-se na posição desejada, o fio de entrega era empurrado de forma a expor o restante do dispositivo para o exterior do microcateter. Utilizando manobras de empurrar o fio de entrega, variando a pressão do microcateter, o dispositivo era totalmente liberado. O microcateter era retirado, juntamente com o sistema de entrega do PED (Figura 43).

Diversas séries angiográficas de controle eram realizadas para avaliar a presença de complicações e a expansão adequada do PED. Se ao final, o PED estivesse bem aposto à parede arterial, os cateteres eram retirados. Caso houvesse má expansão ou aposição subótima, um balão de remodelagem complacente era navegado até o interior do dispositivo e angioplastia era realizada, de forma a expandir o PED (Figura 44).

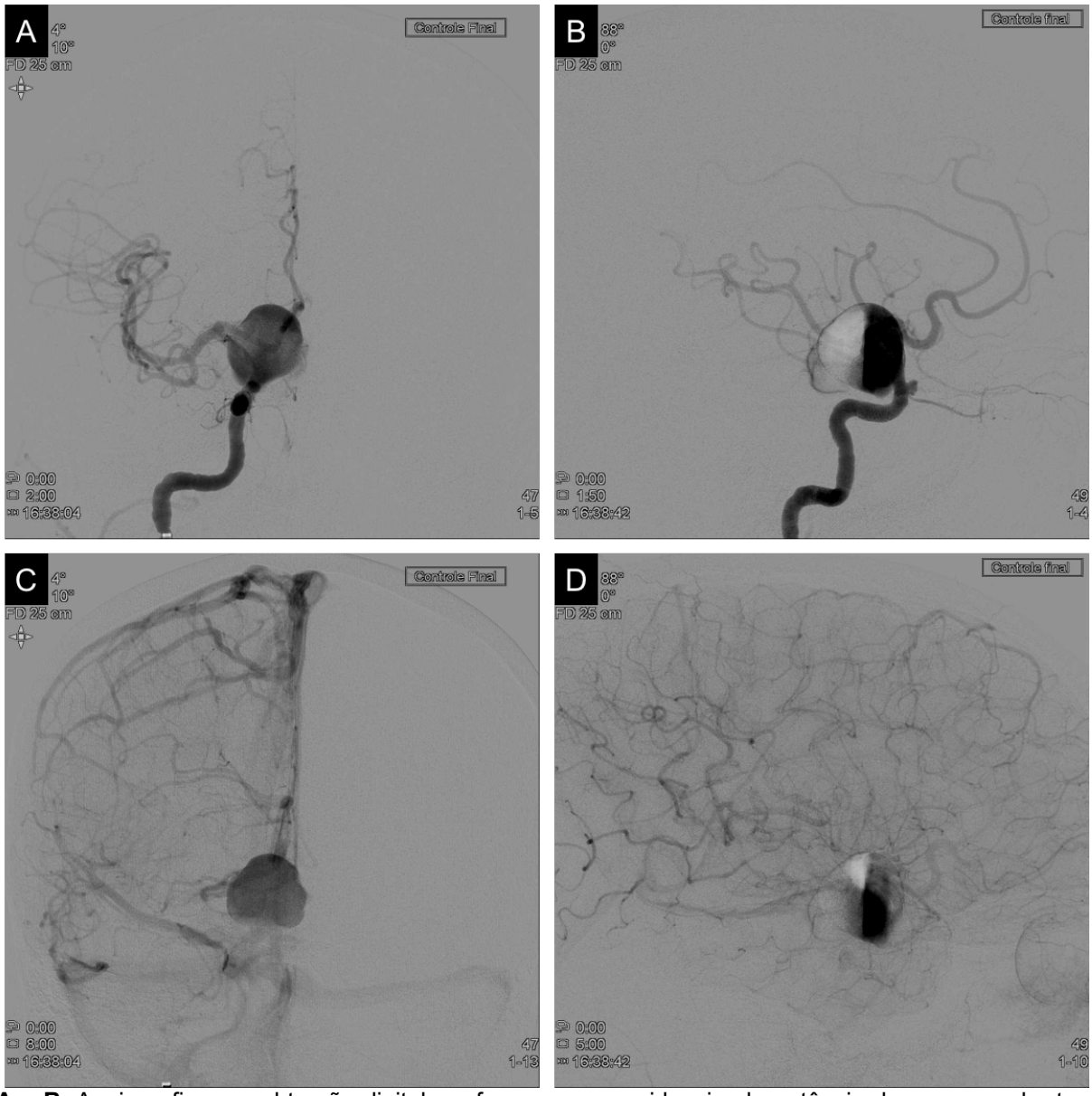
Figura 44 – Angioplastia para expansão do PED



A. Radioscopia mostra PED totalmente liberado com terço proximal pouco expandido. **B.** Angiografia sem subtração demonstra PED com déficit de aposição à parede arterial. **C.** Angioplastia com balão. **D.** Fluoroscopia mostra correção da expansão parcial do PED. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Novas angiografias eram realizadas para avaliar a perfeita aposição do PED, patência de ramos cobertos, oclusão do aneurisma e avaliar possíveis complicações (Figura 45).

Figura 45 – Controle angiográfico imediato



A e B. Angiografia por subtração digital em fase precoce evidenciando patência dos ramos cobertos pelo PED. **C e D.** Fase tardia, mostrando retenção de contraste no interior do aneurisma devido ao redirecionamento do fluxo. *Fonte: elaborada pelo autor.*

3.9 Análise estatística

Para descrever as variáveis categóricas foram utilizadas frequências absolutas e relativas, enquanto que para descrever as variáveis contínuas foram utilizados média e desvio padrão. Ainda, na análise descritiva, compararam-se os

grupos de interesse (com ramo originário do aneurisma e sem ramo originário do aneurisma) utilizando o Teste Exato de Fisher[202] para as variáveis categóricas e o Teste de Mann-Whitney[203] para as variáveis contínuas.

Para fazer as comparações intra e intergrupo foi utilizado o método GEE (Generalized Equations Estimating)[204], que é um caminho para contabilizar a correlação existente entre as medidas repetidas. O método GEE é conhecido como Modelos Marginais e pode ser considerado uma extensão de Modelos Lineares Generalizados[205] que diretamente incorporam a correlação entre as medidas da mesma unidade amostral. Foi ajustada uma Regressão Marginal Logística com as variáveis tempo e grupo juntamente com a interação entre elas para cinco variáveis respostas (oclusão total, oclusão total excluindo micromolas, oclusão total excluindo aneurismas do segmento comunicante e oclusão total e quase total), sendo então calculados os devidos contrastes.

Ainda, para analisar a influência de algumas variáveis (ramo originário do interior do aneurisma, número de PEDs, roto/não roto, localização, idade, medida do fundo, medida do colo, relação fundo/colo e aneurismas tratados com micromolas associadas) sobre três desfechos (oclusão total, mRs>2 e complicação) usou-se novamente o método GEE, sendo o método "Stepwise"[206] utilizado para seleção das variáveis. O método "Stepwise" é definido como uma mescla dos métodos Backward e Forward. Para o método Forward (critério de entrada das variáveis), foi feita uma análise univariada através do ajuste da Regressão Marginal Logística para cada variável adotando um nível de 25% de significância.

Sobre as variáveis selecionadas foi aplicado o método Backward a partir da Regressão Marginal Logística. O método Backward é o procedimento de retirar, por vez, a variável de maior valor-p, sendo esse procedimento repetido até que restem no modelo somente as variáveis significativas. Para o método Backward foi adotado um nível de 5% de significância.

Durante a análise de algumas variáveis, encontrou-se a presença de 0's (zeros). Os modelos de regressão não conseguem convergir em situações em que isso acontece, já que a resposta é de caráter binário. Assim, para estas variáveis o cruzamento foi feito pelo teste exato de Fisher.

O *software* utilizado nas análises foi o R versão 3.2.4 (Institute for Statistics and Mathematics).

3.10 Financiamento

Não houve fonte de financiamento específica para o estudo. Os procedimentos já eram rotineiramente cobertos dentro do protocolo próprio das operadoras de Saúde Suplementar. Apesar do dispositivo redirecionador de fluxo não constar na tabela de materiais reembolsados pelo Sistema Único de Saúde, os procedimentos realizados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto não tiveram ônus para a instituição e tampouco para os pacientes. O protocolo de seguimento por imagem e clínico do estudo não sofreu alterações em comparação à prática clínica habitual. Como tais pacientes já seriam tratados da mesma forma, independente do estudo, nenhum custo adicional existiu.

4 RESULTADOS

Foram incluídos 116 pacientes portadores de 157 aneurismas intracranianos, tratados em 118 procedimentos. Dois pacientes possuíam aneurismas bilaterais, portanto foram submetidos a mais de um procedimento. Dois pacientes foram perdidos durante o seguimento, um deles antes do controle de 6 meses e o segundo entre o controle de 6 meses e 1 ano (Fluxograma).

4.1 Análise descritiva

4.1.1 Os dois grupos do estudo

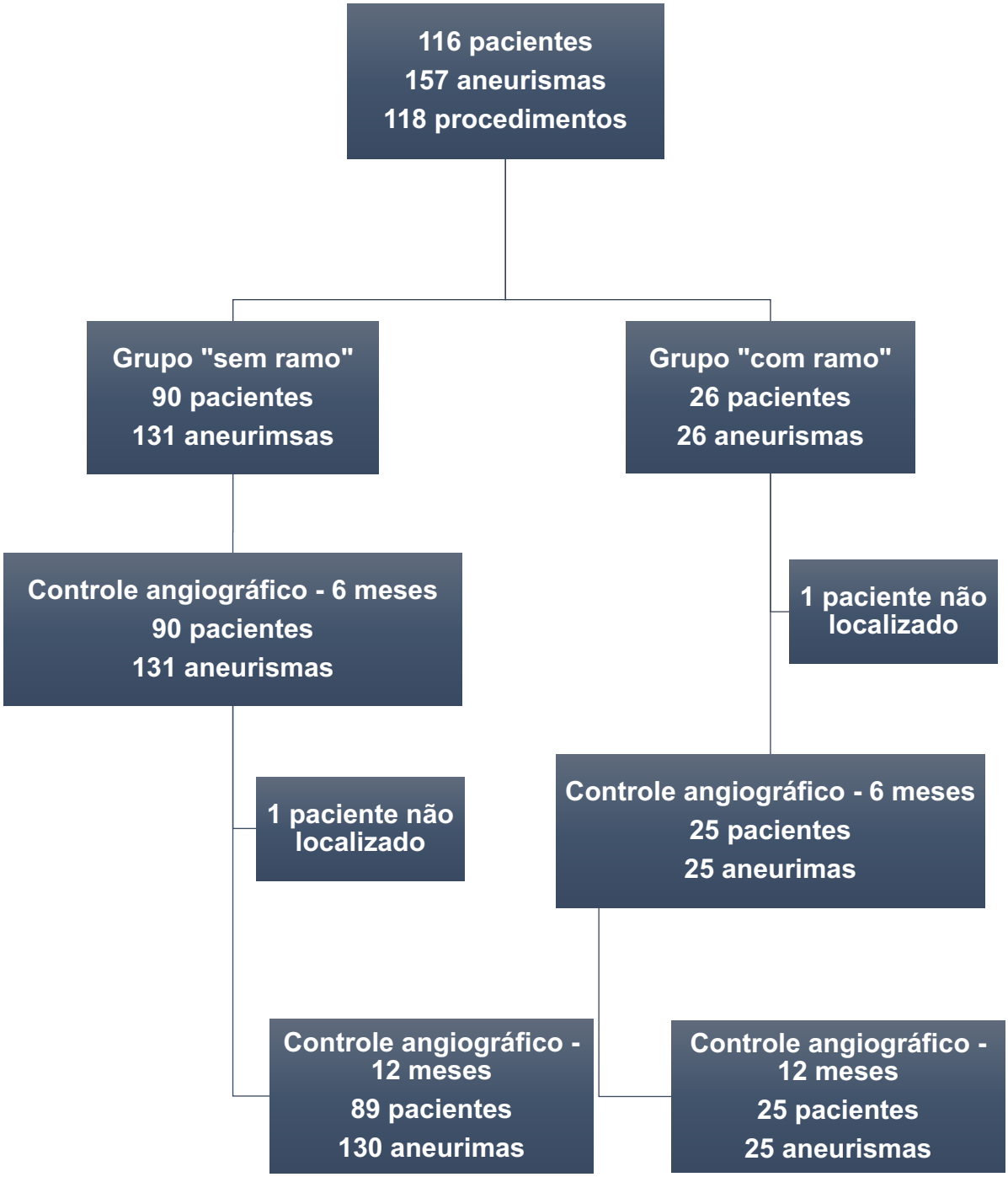
Para a análise do desfecho primário, os aneurismas foram divididos em dois grupos, aqueles portadores de ramos originários do interior do saco e aqueles sem tais ramos. A maioria dos aneurismas não possuía esses ramos (Tabela 1).

Tabela 1 – Os dois grupos de aneurismas tratados

Ramo originando do aneurisma	N	%
Não	131	83,44%
Sim	26	16,56%

Os grupos serão nomeados de “sem ramo” e “com ramo” nas tabelas e texto seguintes.

Fluxograma do estudo



4.1.2 Características dos pacientes e aneurismas

A maioria dos indivíduos era do sexo feminino nos dois grupos. No grupo de aneurismas “sem ramo” representou 92,5% dos pacientes e no grupo dos aneurismas “com ramo” 78,3%. Não houve diferença significativa (valor-p= 0,060) entre os grupos para essa variável (Tabela 2).

A maioria dos aneurismas localizava-se na circulação anterior nos dois grupos (94,7% e 92,3%, respectivamente). Não houve diferença estatística entre os grupos (valor-p= 0,644).

A principal localização dos aneurismas foi na artéria carótida interna, na porção paraoftálmica (61,15%), seguida pelos segmentos cavernoso (15,92%) e comunicante (13,38%). Houve diferença de localização entre os grupos (valor-p=0,01), uma vez que, apesar da localização mais frequente ter sido paraoftálmica nos dois grupos, o segundo local mais frequente foi cavernoso no grupo “sem ramo” e comunicante no grupo “com ramo”.

Em relação à angulação do vaso portador no colo do aneurisma, nos dois grupos a maioria deles localizou-se em uma convexidade (71,0% e 73,1%, respectivamente). Entretanto, enquanto que o restante dos indivíduos no grupo “com ramo” (26,90%) apresentou aneurismas em segmentos retos, os aneurismas no grupo “sem ramo” ficaram distribuídos parte em segmento reto (16,80%) e parte em concavidade (12,20%). Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,105).

Nos dois grupos, a grande maioria dos aneurismas apresentou morfologia sacular (93,90% e 92,30%). Não houve diferença significativa entre eles (valor-p = 0,616).

Já em relação ao lado do aneurisma, enquanto a maioria deles no grupo “sem ramo” (60,00%) localizou-se do lado esquerdo, a maioria no grupo “com ramo” localizou-se do lado direito (58,30%). Todavia, não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,118).

A idade média dos indivíduos do estudo foi de 51,89 anos, sendo 52,50 para o grupo “sem ramo” e 49,44 para o grupo “com ramo”. Não houve diferença significativa (valor-p = 0,346) na idade entre os grupos.

O diâmetro médio dos aneurismas do estudo foi de 7,97 mm com desvio padrão de 6,06. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,897).

Já em relação à medida do colo do aneurisma, o valor médio foi de 4,87 mm. Também não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,218). Em relação à razão fundo/colo, o valor médio foi de 1,60 com desvio padrão de 0,74. Houve diferença significativa entre os grupos (valor-p= 0,019), sendo que o grupo “sem ramo” apresentou uma média significativamente maior.

Tabela 2 – Características dos pacientes e aneurismas tratados por grupo

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p
				Sem ramo (n = 131)		Com ramo (n = 26)		
				N	%	N	%	
Sexo*	Feminino	104	89,66%	86	92,50%	18	78,30%	0,060[1]
	Masculino	12	10,34%	7	7,50%	5	21,70%	
Circulação	Anterior	148	94,27%	124	94,70%	24	92,30%	0,644[1]
	Posterior	9	5,73%	7	5,30%	2	7,70%	
Localização	Cavernoso	25	15,92%	25	19,08%	0	0,00%	0,010[1]
	Paraoftálmico	96	61,15%	80	61,07%	16	61,54%	
	Comunicante	21	13,38%	14	10,68%	7	26,92%	
	Outro	15	9,55%	12	11,45%	3	11,54%	
Angulação	Reto	29	18,47%	22	16,80%	7	26,90%	0,105[1]
	Convexidade	112	71,34%	93	71,00%	19	73,10%	
	Concavidade	16	10,19%	16	12,20%	0	0,00%	
Morfologia	Sacular	147	93,63%	123	93,90%	24	92,30%	0,616[1]
	Fusiforme	7	4,46%	5	3,80%	2	7,70%	
	Blister	3	1,91%	3	2,30%	0	0,00%	
Lado+	Direito	66	42,86%	52	40,00%	14	58,30%	0,118[1]
	Esquerdo	88	57,14%	78	60,00%	10	41,70%	
Idade (anos)	Média / D.P.	51,89	12,80	52,50	1,32	49,44	2,69	0,346[2]
Diâmetro (mm)	Média / D.P.	7,97	6,06	8,04	0,53	7,64	1,26	0,897[2]
Colo (mm)	Média / D.P.	4,87	3,06	4,71	0,24	5,67	0,82	0,218[2]
Razão fundo/colo	Média / D.P.	1,60	0,74	1,67	0,07	1,29	0,07	0,019[2]

¹ Teste Exato de Fisher; ²Teste de Mann-Whitney.
* porcentagens baseadas no número de pacientes.
+ 3 aneurismas de localização mediana.

4.1.3 Apresentação clínica

A maioria dos pacientes no momento do diagnóstico (61,21%) não apresentavam sintomas, portanto os aneurismas foram achados incidentais. Não houve diferença significativa entre os dois grupos (valor-p = 0,656) (Tabela 3).

Dezesseis (13,79%) pacientes tiveram seus aneurismas diagnosticados em angiografia de controle devido história de tratamento prévio de aneurisma. Embora a

proporção no grupo “com ramo” tenha sido maior (23,08% versus 12,37%), a diferença não foi significativa (valor-p = 0,192).

Trinta e dois (27,59%) pacientes apresentavam cefaleia que poderia ser atribuída a um aneurisma. As proporções nos grupos foram muito parecidas, logo não houve diferença significativa (valor-p = 1,000).

Apenas 13 (12,21%) pacientes apresentavam efeito de massa provocado por aneurisma e também não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,292).

Tabela 3 – Apresentação clínica dos pacientes no momento do diagnóstico

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo (n = 90)		Com ramo (n = 26)		
				N	%	N	%	
Incidental	Não	45	38,79%	36	39,80%	9	34,61%	0,656
	Sim	71	61,21%	54	60,20%	17	65,38%	
Controle de aneurisma tratado	Não	100	86,21%	80	87,63%	20	76,92%	0,192
	Sim	16	13,79%	10	12,37%	6	23,08%	
Cefaleia	Não	84	72,41%	65	72,04%	19	73,08%	1,000
	Sim	32	27,59%	25	27,96%	7	26,92%	
Efeito de massa	Não	103	88,79%	78	87,88%	25	96,15%	0,292
	Sim	13	12,21%	12	12,12%	1	3,85%	

[1] Teste Exato de Fisher

4.1.4 Aneurismas previamente tratados

A grande maioria dos aneurismas da amostra (89,81%) não haviam recebido tratamento prévio. Houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,006), uma vez que a proporção de indivíduos que já haviam passado por algum tratamento foi maior no grupo “com ramo” (26,90%) do que no grupo “sem ramo” (6,90%) (Tabela 4).

Apenas 11 (7,01%) aneurismas haviam sido embolizados previamente e cursaram com recanalização. Houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,003), uma vez que a proporção de aneurismas recanalizados foi maior no grupo “com ramo” (23,10% versus 3,80%). Somente 4 (2,5%) aneurismas foram submetidos a clipagem cirúrgica previamente e não houve diferença significa entre os grupos (valor-p = 0,519).

Uma pequena parcela (7,01%) dos aneurismas foi tratada previamente por método endovascular. Houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,003),

uma vez que a proporção de indivíduos embolizados com micromolas foi maior no grupo “com ramo” (23,10% versus 3,80%).

Tabela 4 – Aneurismas tratados previamente por grupo

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo (n = 131)		Com ramo (n = 26)		
				N	%	N	%	
Aneurisma tratado previamente	Não	141	89,81%	122	93,10%	19	73,10%	0,006
	Sim	16	10,19%	9	6,90%	7	26,90%	
Recanalizado	Não	146	92,99%	126	96,20%	20	76,90%	0,003
	Sim	11	7,01%	5	3,80%	6	23,10%	
Clipagem cirúrgica prévia	Não	153	97,45%	128	97,70%	25	96,20%	0,519
	Sim	4	2,55%	3	2,30%	1	3,80%	
Embolização prévia	Não	146	92,99%	126	96,20%	20	76,90%	0,003
	Sim	11	7,01%	5	3,80%	6	23,10%	

[1] Teste Exato de Fisher

4.1.5 Número de dispositivos redirecionadores utilizados

A grande maioria dos aneurismas da amostra (96,82%) foram tratados com apenas um PED, sendo que dos cinco indivíduos que foram tratados com mais de 1 PED, três foram com 2, um com 3 e o outro com 4. A proporção de aneurismas tratados com mais de 1 PED foi significativamente maior (valor-p = 0,032) no grupo com ramo (11,50% versus 1,50%) (Tabela 5).

Tabela 5 – Número de PEDs utilizados

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo		Com ramo		
				N	%	N	%	
Número de PEDs/ aneurisma	= 1	152	96,82%	129	98,50%	23	88,50%	0,032
	> 1	5	3,18%	2	1,50%	3	11,50%	

[1] Teste Exato de Fisher

4.1.6 Características do tratamento

A grande maioria dos aneurismas da amostra (94,27%) foram tratados apenas com o dispositivo Pipeline, sem a colocação de micromolas no interior do aneurisma, sendo que as proporções nos grupos foram muito parecidas com a geral, logo não houve diferença significativa (valor-p = 1,000) (Tabela 6).

Na maior parte dos procedimentos no estudo (74,58%) não foi realizada angioplastia com balão para a expansão do PED após seu implante. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,792).

Tabela 6 – Características do tratamento por grupo

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo		Com ramo		
				N	%	N	%	
Associação de micromolas[*]	Não	148	94,27%	123	93,90%	25	96,20%	1,000
	Sim	9	5,73%	8	6,10%	1	3,80%	
Angioplastia por balão[+]	Não	88	74,58%	67	73,83%	20	78,30%	0,803
	Sim	30	25,42%	25	27,17%	6	21,70%	

[1] Teste Exato de Fisher; [*] por aneurisma; [+] por procedimento

4.2 Resultado - desfecho primário

4.2.1 Taxas de oclusão

A maior parte dos aneurismas da amostra (76,92%) estava totalmente ocluída no controle de 6 meses. Apenas 5 (3,21%) aneurismas não apresentaram qualquer tipo de redução do diâmetro após 6 meses do tratamento (Figuras 46 e 47) (Tabela 7).

Observou-se diferença significativa (valor-p < 0,001) entre os grupos em relação à oclusão em 6 meses. A maioria dos aneurismas do grupo “sem ramo” (84,00%) cursou com oclusão total enquanto que essa proporção foi bem menor no grupo “sem ramo” (40,00%). Nesse último grupo, parte significativa dos aneurismas (36,00%) estavam apenas parcialmente ocluídos após 6 meses.

O controle de 12 meses após tratamento mostrou que parte dos aneurismas que ainda não estava totalmente ocluída no controle de 6 meses evoluiu com melhora do grau de oclusão.

No controle de 12 meses, 87,74% dos aneurismas cursaram com oclusão total. Foi encontrado resultado semelhante ao controle de 6 meses, uma vez que houve diferença significativa (valor-p< 0,001) entre os grupos em relação à oclusão em 12 meses.

A maioria dos aneurismas do grupo “sem ramo” (93,10%) evoluiu com oclusão total após 12 meses, enquanto que essa proporção foi bem menor no grupo “com ramo” (60,00%) (Figuras 48 a 52).

Quase a totalidade dos pacientes (98,29%) não apresentou estenose *in stent* em 6 meses. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p= 1,000). Apenas 1 paciente apresentou estenose *in* stent ao final de 1 ano. Não houve também diferença significativa entre os grupos (valor-p= 1,000).

Tabela 7 – Controle angiográfico após 6 e 12 meses do tratamento

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo (n = 131)		Com ramo (n = 26)		
				N	%	N	%	
Oclusão - 6 meses	Total	120	76,92%	110	84,00%	10	40,00%	0,001
	Quase total	10	6,41%	9	6,90%	1	4,00%	
	Parcial	16	10,26%	7	5,30%	9	36,00%	
	Redução	5	3,21%	2	1,50%	3	12,00%	
	Inalterado	5	3,21%	3	2,30%	2	8,00%	
Estenose *in stent* 6 meses*	Não	115	98,29%	90	97,82%	25	100,00%	1,000
	<50%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	50% - 75%	1	0,85%	1	1,09%	0	0,00%	
	>75%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	Oclusão	1	0,85%	1	1,09%	0	0,00%	
Oclusão - 12 meses	Total	136	87,74%	121	93,10%	15	60,00%	0,001
	Quase total	8	5,16%	4	3,10%	4	16,00%	
	Parcial	6	3,87%	3	2,30%	3	12,00%	
	Redução	3	1,94%	1	0,80%	2	8,00%	
	Inalterado	2	1,29%	1	0,80%	1	4,00%	
Estenose *in stent* 12 meses*	Não	115	99,14%	90	98,90%	25	100,00%	1,000
	<50%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	50% - 75%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	>75%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	Oclusão	1	0,86%	1	1,10%	0	0,00%	

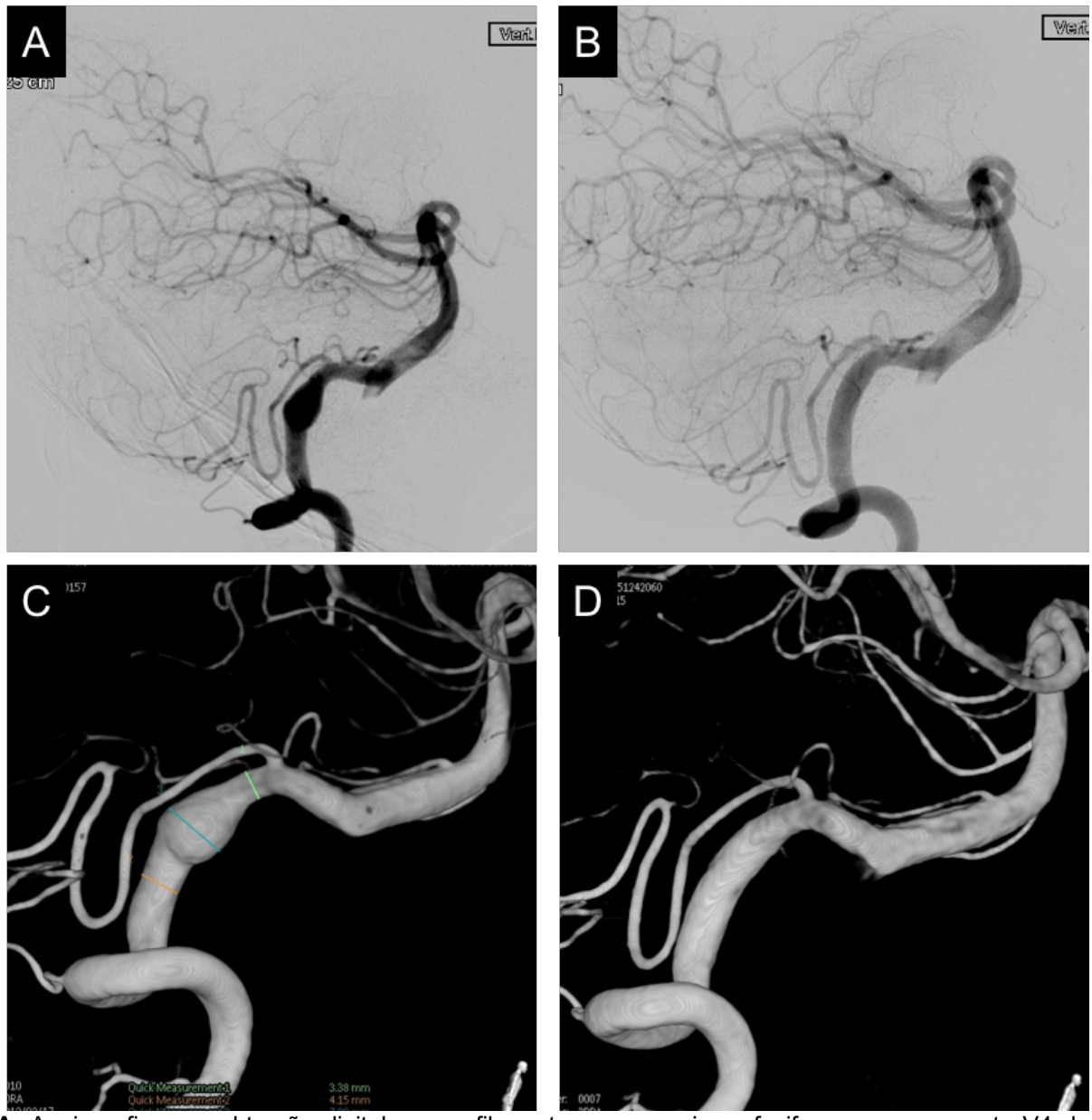
[1] Teste Exato de Fisher; * por procedimento.

Figura 46 – Resultado em um aneurisma paraoftálmico



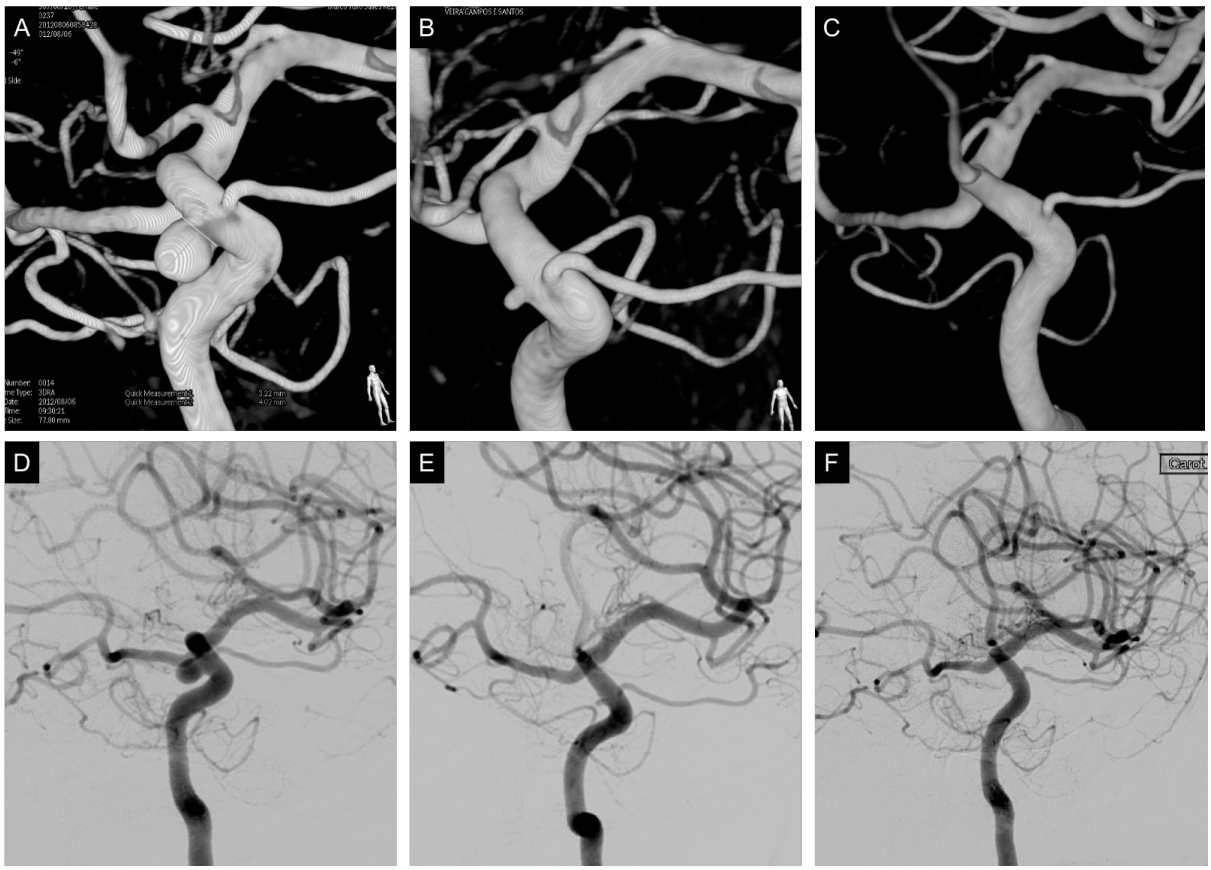
A. Angiografia em 3D mostra aneurisma sacular paraoftálmico com colo largo. **B.** Angiografia em subtração digital na incidência de trabalho mostra o aneurisma projetando-se medial e inferiormente. **C.** Angiografia em 3D 6 meses pós-tratamento mostra a oclusão total do aneurisma. **D.** Angiografia por subtração digital após 6 meses do tratamento, na incidência de trabalho evidencia a oclusão completa do aneurisma. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 47 – Resultado em um aneurisma de vertebral



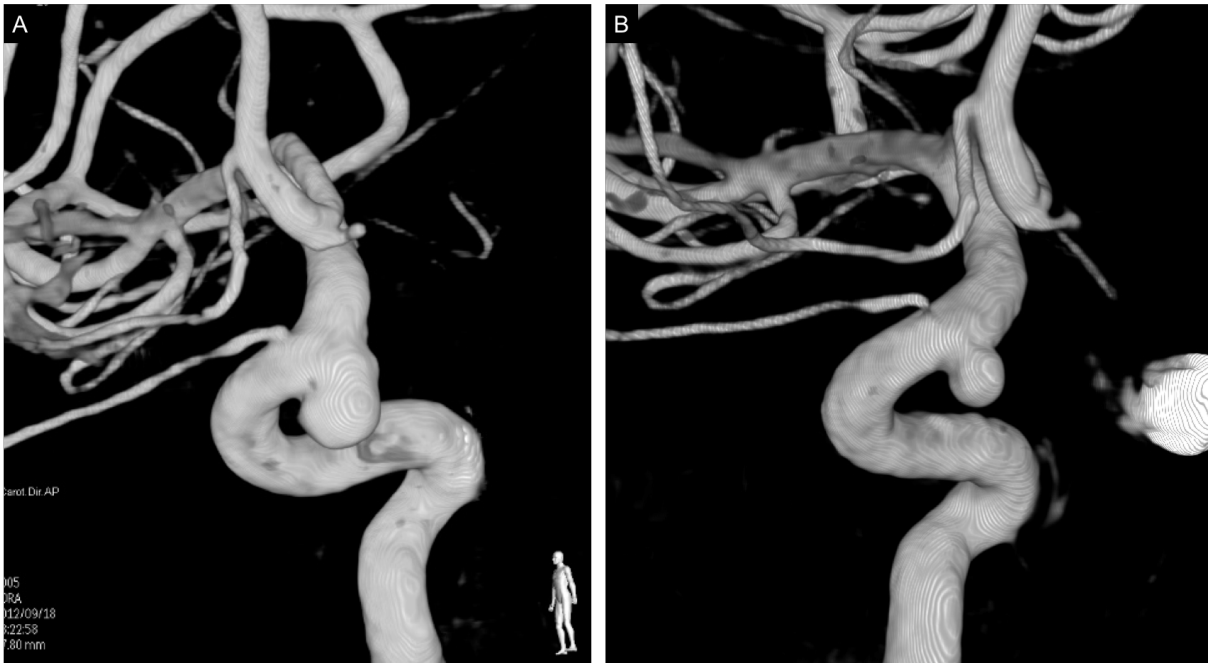
A. Angiografia por subtração digital em perfil mostra um aneurisma fusiforme em segmento V4 da artéria vertebral direita. **B.** Controle 1 ano após o implante de um PED revela a oclusão total do aneurisma. **C.** Angiografia em 3D antes do tratamento demonstra a morfologia fusiforme do aneurisma, próximo à origem da artéria cerebelar inferior posterior. **D.** Angiografia em 3D 12 meses após o tratamento mostra em detalhe a oclusão completa do aneurisma tratado e a patência da artéria cerebelar inferior posterior, mesmo tendo sido recoberta pelo PED. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 48 – Aneurisma paraoftálmico com oclusão progressiva



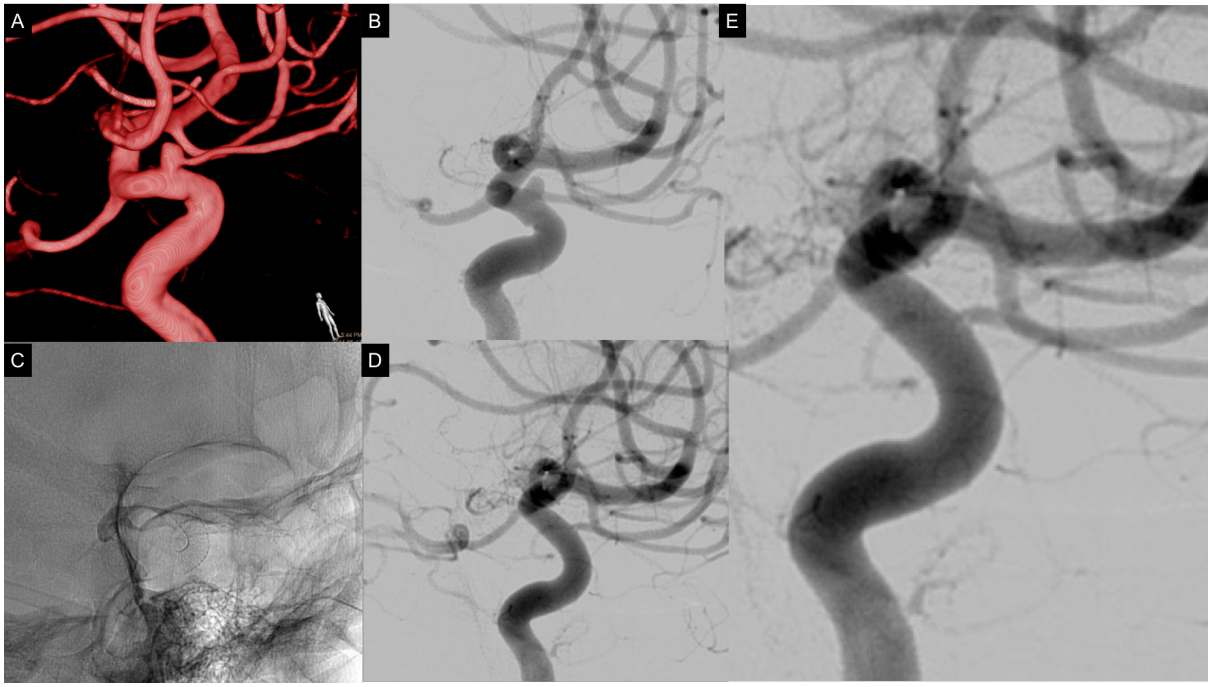
A. Angiografia em 3D mostra aneurisma paraoftálmico antes do tratamento. **B e C.** Controle angiográfico com 6 meses e 12 meses, respectivamente, mostrando a oclusão progressiva do aneurisma. **D a E.** Angiografias por subtração, do mesmo paciente, mostram a oclusão progressiva do aneurisma. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 49 – Falha de oclusão após 1 ano



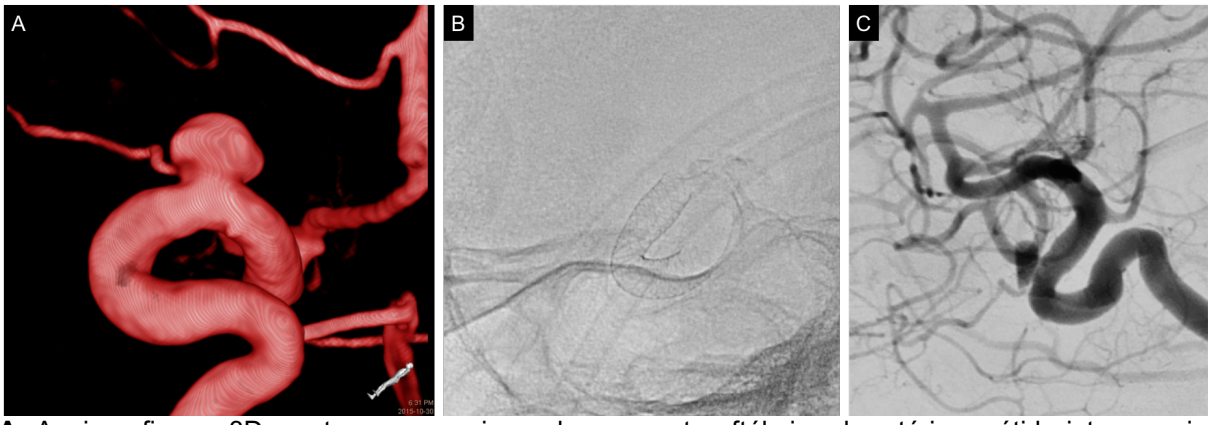
A. Angiografia em 3D mostra aneurisma paraoftálmico antes do tratamento. **B.** 12 meses após o tratamento houve oclusão apenas parcial do aneurisma. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 50 – Aneurisma com artéria oftálmica originando-se do saco I



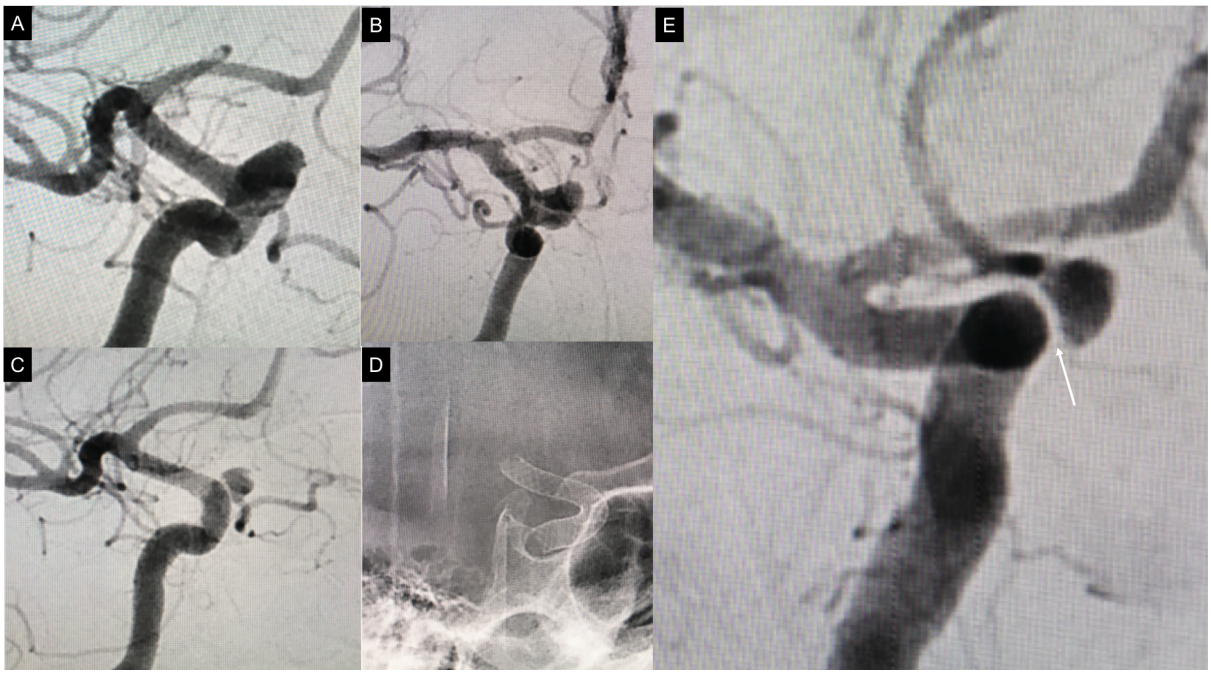
A e B. Angiografia em 3D e por subtração mostram um aneurisma em segmento oftálmico da artéria carótida interna, cuja artéria oftálmica origina-se de seu fundo. **C.** Radioscopia mostra o PED implantado sobre o colo do aneurisma. **D.** Controle angiográfico após 6 meses do tratamento mostra a oclusão total do aneurisma. **E.** Imagem magnificada mostra que a artéria oftálmica está preservada, mesmo tendo sido recoberta pelo PED e ter sua origem no interior do saco aneurismático. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 51 – Aneurisma com artéria oftálmica originando-se do saco II



A. Angiografia em 3D mostra um aneurisma de segmento oftálmico da artéria carótida interna cuja artéria oftálmica origina-se de seu colo. **B.** Radioscopia demonstra o PED implantado de forma a cobrir o colo do aneurisma. **C.** Angiografia de controle após 12 meses do tratamento revela enchimento residual do aneurisma. Houve oclusão parcial do aneurisma. A artéria oftálmica continua patente, originando-se do compartimento não ocluído do aneurisma. *Fonte: elaborada pelo autor.*

Figura 52 – Aneurisma com artéria oftálmica originando-se do saco III



A. Angiografia por subtração demonstra um aneurisma paraoftálmico com a artéria oftálmica originando-se do interior do saco. **B.** Controle angiográfico após 6 meses do tratamento mostra redução discreta do tamanho do aneurisma. **C.** Controle angiográfico após 12 meses revela enchimento residual do aneurisma. **D.** Radioscopia mostra o PED cobrindo toda a extensão do colo do aneurisma. **E.** Em detalhe, observa-se uma imagem linear branca, que atravessa o colo do aneurisma, que corresponde à zona de endotelização (seta), denominada *healing zone*. A artéria oftálmica continua patente, originando-se do compartimento do saco aneurismático com enchimento residual. *Fonte: elaborada pelo autor.*

4.3 Resultados – desfechos secundários

4.3.1 Segurança do tratamento

A grande maioria dos indivíduos da amostra (85,34%) era assintomática antes do tratamento, o que corresponde ao escore de 0 na escala de Rankin modificada. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,544) (Tabela 8).

Estes pacientes, imediatamente após o tratamento, mantiveram-se na grande maioria assintomáticos, assim como no momento da alta e nos controles clínicos após 6 meses e 12 meses do tratamento. Em nenhum momento houve diferença entre os grupos.

Os pacientes que apresentaram mRs>2 pré-tratamento, pós-tratamento imediato, no momento da alta-hospitalar e nos controles de 6 e 12 meses representavam, respectivamente, 2,59%, 4,31%, 4,31%, 3,48% e 3,51%. Não houve diferença entre os grupos.

Tabela 8 – Escore na escala de mRs antes e após o tratamento

Variáveis	mRs	Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo		Com ramo		
				N	%	N	%	
Pré-tratamento	0	99	85,34%	76	84,44%	23	88,46%	0,544
	1	8	6,90%	6	6,67%	2	7,69%	
	2	6	5,17%	6	6,67%	0	0,00%	
	>2	3	2,59%	2	2,22%	1	3,85%	
Imediato	0	99	85,34%	76	84,44%	23	86,46%	0,813
	1	7	6,03%	5	5,56%	2	7,69%	
	2	5	4,31%	5	5,56%	0	0,00%	
	>2	5	4,31%	4	4,44%	1	3,85%	
Alta hospitalar	0	99	85,34%	76	84,44%	23	86,46%	0,889
	1	8	6,90%	6	6,66%	2	7,69%	
	2	4	3,45%	4	4,44%	0	0,00%	
	>2	5	4,31%	4	4,44%	1	3,85%	
6 meses	0	101	87,83%	77	86,52%	24	92,31%	0,842
	1	8	6,96%	6	6,74%	2	7,69%	
	2	2	1,74%	2	2,25%	0	0,00%	
	>2	4	3,48%	4	4,49%	0	0,00%	
12 meses	0	101	88,60%	77	87,50%	24	92,31%	0,768
	1	7	6,14%	5	5,68%	2	7,69%	
	2	2	1,75%	2	2,27%	0	0,00%	
	>2	4	3,51%	4	4,55%	0	0,00%	

[1] Teste Exato de Fisher

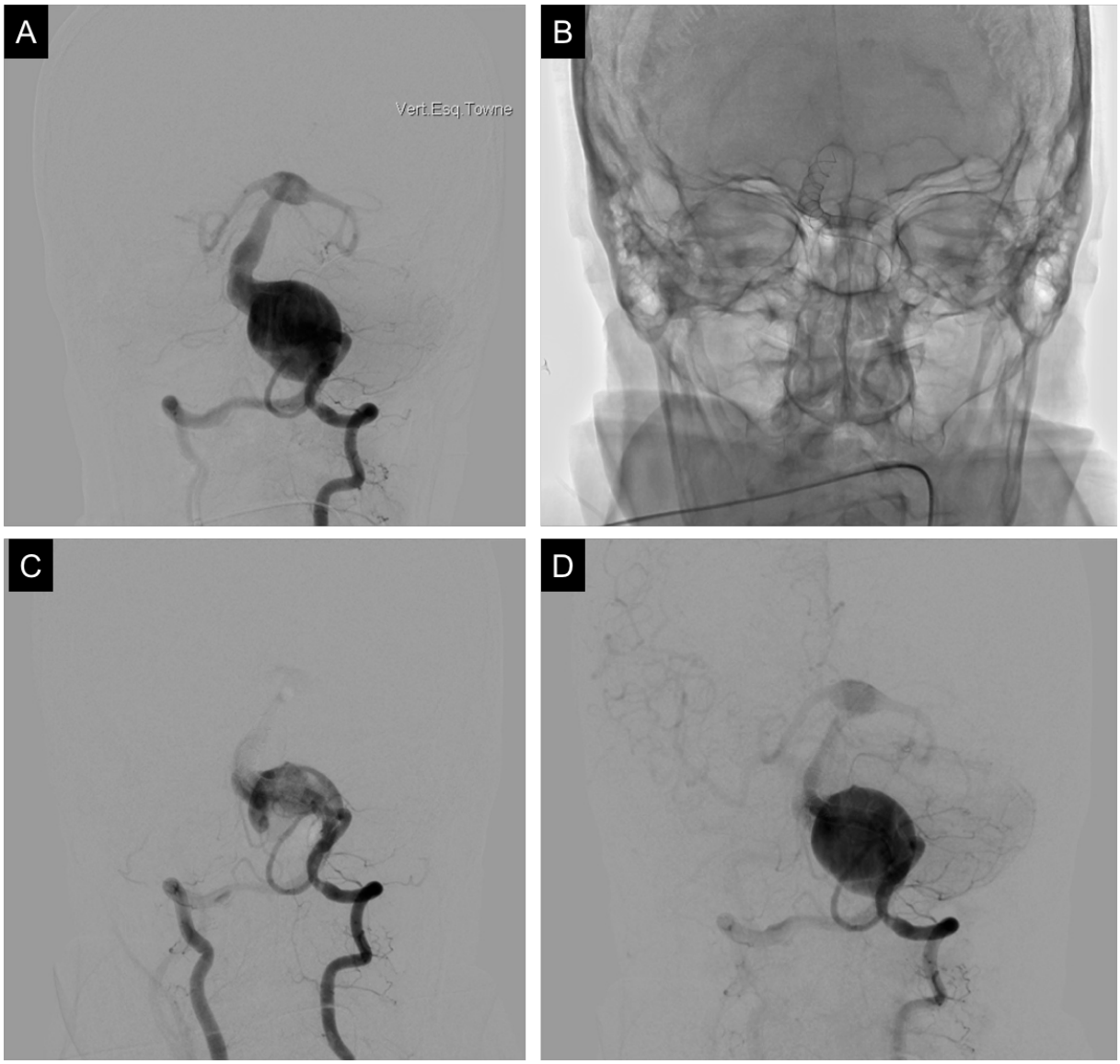
4.3.2 Ocorrência de morte e AVC

Houveram 4 (3,45% [I.C – 95% CI 1,11 – 9,12]) mortes ou acidentes vasculares cerebrais maiores durante o primeiro ano. Ocorreram 2 AVCs maiores, sendo uma isquemia cerebral embólica para o córtex occipital em um paciente submetido a tratamento de um aneurisma de terço distal de artéria basilar e uma isquemia profunda secundária à oclusão de ramos perfurantes do segmento M1 em um paciente portador de aneurisma de artéria cerebral média.

Duas mortes ocorreram. Um paciente portador de um aneurisma gigante, fusiforme do tronco basilar, apresentou uma isquemia do tronco encefálico após o tratamento.

Já outro paciente portador de um aneurisma parcialmente trombosado em terço distal da artéria basilar, mesmo após o tratamento do aneurisma e colapso de sua parte circulante, faleceu em decorrência do efeito de massa sobre o mesencéfalo, que se intensificou (Figura 53).

Figura 53 – Aneurisma fusiforme de tronco basilar



A. Angiografia mostra um aneurisma fusiforme gigante em tronco basilar. **B.** Radioscopia pós tratamento revela 3 PEDs implantados reconstruindo toda a extensão do aneurisma. Foi utilizado um *stent* Leo no terço distal da artéria basilar para ancorar o primeiro redirecionador de fluxo. **C e D.** Controle imediato, fases arteriais precoce e tardia após tratamento demonstram patência da artéria basilar. *Fonte: elaborada pelo autor.*

4.3.3 Ocorrência de complicações diversas

Nenhum sangramento intracraniano decorrente do aneurisma ou à distância não relacionado ao tratamento foi observado. Ocorreram 3 casos de amaurose fugaz episódica durante o primeiro ano. Um paciente portador de um aneurisma gigante do segmento cavernoso da artéria carótida interna apresentou piora transitória do efeito de massa após o tratamento.

Nenhuma oclusão sintomática de ramos originando do interior de aneurismas de artéria carótida interna ocorreu, uma vez que nos 3 casos os vasos foram reperfundidos através de rede anastomótica.

Foi observada 1 complicação trombótica dentro do dispositivo redirecionador de fluxo, a qual foi tratada com infusão intra-arterial de abciximabe, sem a formação de lesão isquêmica sintomática.

Em 2 pacientes portadores de aneurismas de artéria carótida interna ocorreram dissecções arteriais cervicais durante a navegação do cateter de acesso distal. Ambos pacientes não apresentaram eventos isquêmicos ou outros sintomas decorrentes.

Houve um caso de oclusão da artéria portadora, assintomática, evidenciada no controle angiográfico de 6 meses.

Não houve casos de perfuração arterial ou hematoma retroperitoneal.

4.3.4 Oclusão de ramos da artéria carótida interna cobertos pelo PED

4.3.4.1 Artéria oftálmica

Na maior parte dos procedimentos do estudo (81,36%) o PED implantado cobriu a origem da artéria oftálmica. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,570) (Tabela 9).

Somente 16 (10,19%) aneurismas possuíam a artéria oftálmica originando do interior do saco aneurismático.

Na maioria dos procedimentos do estudo (94,79%) cujo PED cobriu a origem da artéria oftálmica, não se observou na angiografia de controle imediata lentificação do fluxo em seu interior ou sua oclusão. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 1,000).

Na maior parte das intervenções, cujo PED cobriu a origem da artéria oftálmica (96,84%), esta manteve-se patente no controle angiográfico tardio de 12 meses.

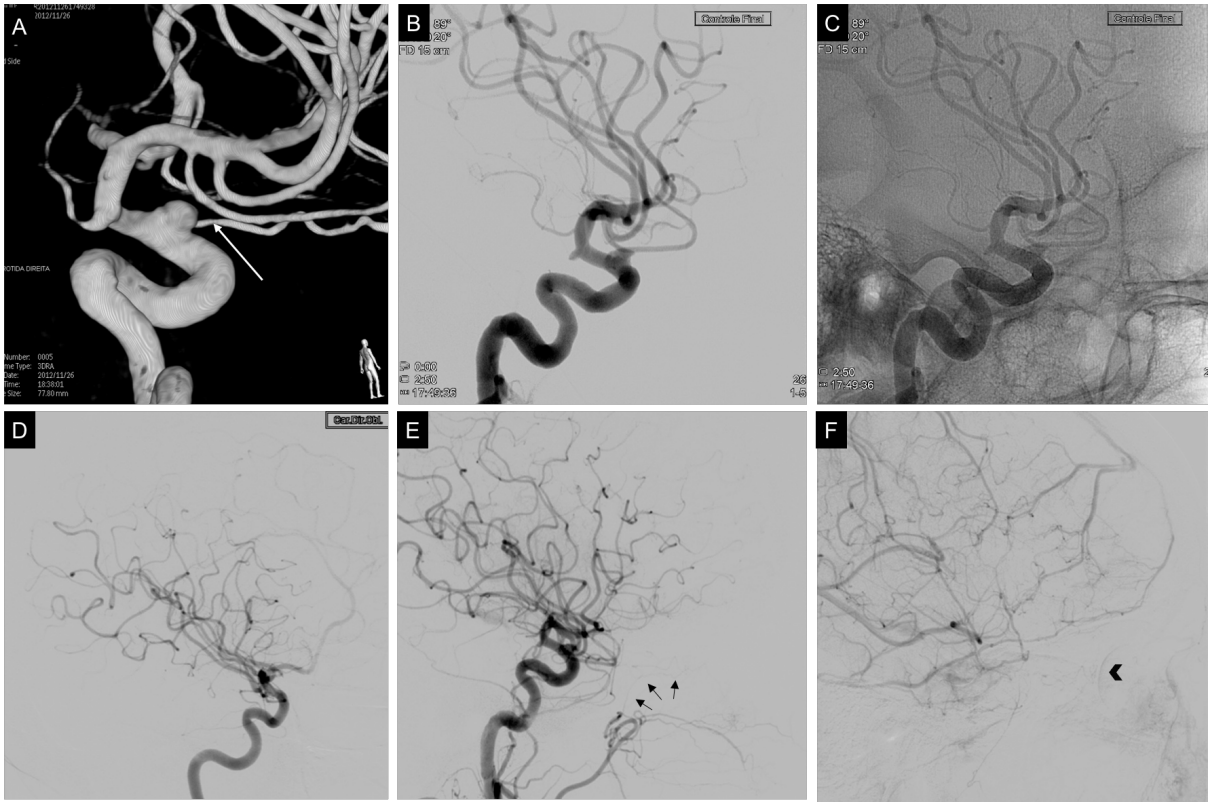
Apenas em 3 casos a artéria oftálmica encontrava-se ocluída no controle tardio. Em todos os casos havia reperfusão do leito distal por intermédio de anastomose da artéria carótida externa. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,492) (Figura 54).

Tabela 9 – Avaliação da artéria oftálmica antes e após o tratamento

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo		Com ramo		
				N	%	N	%	
PED cobriu a origem da oftálmica[*]	Não	22	18,64%	16	17,39%	6	23,08%	0,570
	Sim	96	81,36%	76	82,61%	20	76,92%	
Oftálmica origina-se do aneurisma	Não	141	89,81%	131	100,00%	10	38,46%	0.001
	Sim	16	10,19%	0	0,00%	16	61,54%	
Fluxo da oftálmica após PED[^]	Normal	91	94,79%	73	94,80%	18	94,74%	1,000
	Oclusão com anastomose pela ACE	5	5,21%	4	5,20%	1	5,26%	
Patência da oftálmica no seguimento[+]	Sim	92	96,84%	74	97,37%	18	94,74%	0,492
	Oclusão com anastomose pela ACE	3	3,16%	2	2,63%	1	5,26%	

[1] Teste Exato de Fisher; [*]por procedimento; ^considerando apenas as artérias oftálmicas cobertas pelo PED; [+]considerando apenas as 95 artérias oftálmicas cobertas pelo PED com controle tardio

Figura 54 – Oclusão da artéria oftálmica



A. Angiografia em 3D mostra um aneurisma do segmento oftálmico. Note a origem da artéria oftálmica (seta branca). **B e C.** Controle imediato após implante do PED revela oclusão da artéria oftálmica. **D a F.** Controle tardio mostra manutenção da oclusão da artéria oftálmica, que é reperfundida por anastomoses da artéria maxilar interna (setas). Observe o *blush* da coroide (cabeça de seta). *Fonte: elaborada pelo autor.*

4.3.4.2 Artéria comunicante posterior

Em 66 pacientes (55,93%) o PED cobriu a origem da artéria comunicante posterior. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 1,000) (Tabela 10).

A grande maioria dos indivíduos da amostra (95,45%) não possuía dilatação infundibular na origem da artéria comunicante posterior. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,544).

Das 66 artérias comunicantes posteriores cobertas, apenas 5 (7,58%) apresentavam padrão fetal. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 1,000).

Em apenas 4 (2,55%) aneurismas, a artéria comunicante posterior originava-se de seu interior.

Não se observou na angiografia de controle imediata, após o implante do PED, nos casos em que esse cobriu a origem da artéria comunicante posterior, lentificação do fluxo no interior dessa artéria ou sua oclusão.

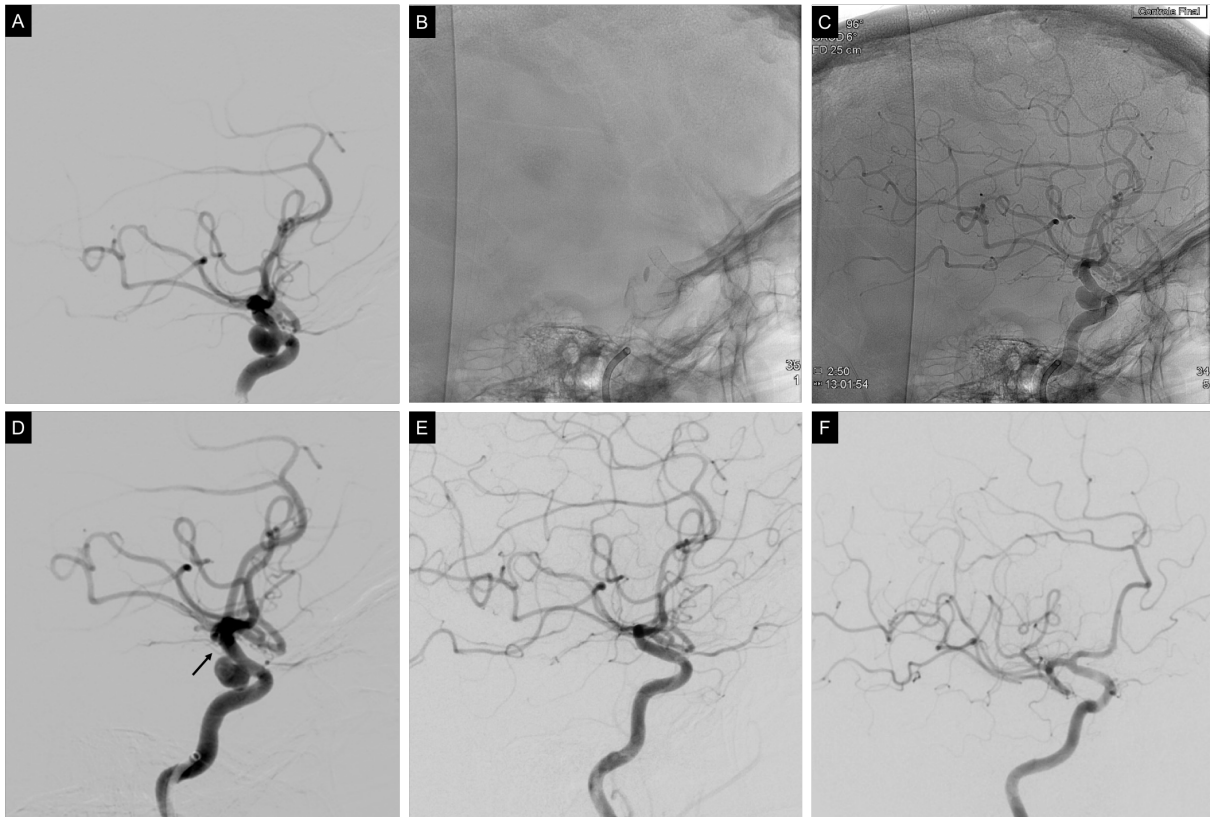
Já no controle angiográfico após 12 meses do tratamento, 3 (4,55%) artérias comunicantes posteriores ocluíram. O enchimento da artéria cerebral posterior nesses casos se dava através do segmento P1 ipsilateral. Em 2, desses 3 pacientes, a artéria comunicante posterior originava-se do interior do saco aneurismático. Não houve diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,127) (Figura 55).

Tabela 10 – Avaliação da comunicante posterior antes e após o tratamento

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo		Com ramo		
				N	%	N	%	
PED cobriu a ACoP*	Não	52	44,07%	41	44,56%	11	42,30%	1,000
	Sim	66	55,93%	51	55,44%	15	57,70%	
Dilatação infundibular+	Não	63	95,45%	49	96,08%	14	93,33%	0,544
	Sim	3	4,55%	2	3,92%	1	6,66%	
ACoP fetal+	Não	61	92,42%	47	92,16%	14	93,33%	1,000
	Sim	5	7,58%	4	7,84%	1	6,66%	
ACoP origina-se do aneurisma	Não	153	97,45%	131	100,00%	22	84,61%	<0,001
	Sim	4	2,55%	0	0,00%	4	15,38%	
Fluxo da ACoP após PED+	Normal	66	100,00%	51	77,27%	15	22,73%	-
Patência da ACoP no seguimento+	Sim	63	95,45%	50	98,04%	13	86,67%	0,127
	Oclusão e enchimento via P1	3	4,55%	1	1,96%	2	13,33%	

[1] Teste Exato de Fisher; *por procedimento; +considerando apenas as 66 artérias comunicantes posteriores cobertas pelo PED

Figura 55 – Oclusão da artéria comunicante posterior



A. Angiografia revela aneurisma do segmento oftálmico da artéria carótida interna direita. Note o enchimento das artérias coroideia anterior e comunicante posterior. **B e C.** Observe o PED implantado sobre o colo, cobrindo a origem da comunicante posterior e coroideia anterior. **D.** Angiografia imediata mostra fluxo presente no interior da artéria comunicante posterior. **E e F.** Controle a longo prazo mostra comunicante posterior ocluída e coroideia anterior patente. *Fonte: elaborada pelo autor.*

4.3.4.3 Artéria coroideia anterior

Em 40 pacientes (33,89%) o PED cobriu a origem da artéria coroideia anterior. Esse achado foi mais frequente no grupo dos aneurismas “com ramo” (valor-p = 0,019) (Tabela 11).

Dentre todos os aneurismas tratados, em apenas 3 (1,91%) a artéria coroideia anterior originava-se de seu interior.

Em nenhum paciente o fluxo no interior da artéria coroideia anterior, avaliado em angiografia de controle imediata, se alterou logo após o tratamento.

A angiografia de controle após 12 meses do tratamento mostrou que a artéria coroideia anterior encontrava-se patente em todos os casos em que o PED cobriu a sua origem.

Tabela 11 – Avaliação da artéria coroideia anterior antes e após o tratamento

Variáveis		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo		Com ramo		
				N	%	N	%	
PED cobriu a origem da coroideia[*]	Não	78	66,10%	66	71,74%	12	46,15%	0,019
	Sim	40	33,89%	26	28,26%	14	53,85%	
Coroideia origina-se do aneurisma	Não	154	98,09%	131	100,00%	23	88,46%	0,004
	Sim	3	1,91%	0	0%	3	11,53%	
Fluxo da coroideia após PED[+]	Normal	40	100,00%	26	65,00%	14	35,00%	-
Patência da coroideia no seguimento[+]	Sim	40	100,00%	26	65,00%	14	35,00%	-

[1] Teste Exato de Fisher; [*]por procedimento; [+]considerando apenas as 40 coroideias anteriores cobertas pelo PED

4.4 Análise estatística – taxa de oclusão

4.4.1 Associação entre grupo e taxa de oclusão

Para essa análise a variável oclusão foi recategorizada em dois grandes grupos, aqueles aneurismas com oclusão total e aqueles aneurismas que não apresentaram oclusão total (Tabela 13).

Os aneurismas com oclusão subtotal, parcial ou aqueles sem qualquer alteração após o tratamento foram colocados em um mesmo grupo uma vez que essas três categorias representam falha do tratamento.

Na ocasião do controle angiográfico de 6 meses, os aneurismas do grupo “sem ramo” apresentavam taxas de oclusão total superior em comparação ao grupo dos aneurismas “com ramo” (p<0,001).

Aos 12 meses, a taxa de oclusão total manteve-se mais elevada no grupo “sem ramo” (p<0,001). Portanto, houve uma associação entre oclusão total e ausência de ramo originário do interior do aneurisma.

Tabela 12 – Análise da associação entre grupo e oclusão total

Tempo / Oclusão		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo (n = 131)		Com ramo (n = 26)		
				N	%	N	%	
6 meses	Total	120	76,92%	110	84,00%	10	40,00%	<0,001
	Não total	36	23,08%	21	16,00%	15	60,00%	
12 meses	Total	136	87,74%	121	93,10%	15	60,00%	<0,001
	Não total	19	12,26%	9	6,90%	10	40,00%	

[1] Teste Exato de Fisher

4.4.2 Associação entre grupo e taxa de oclusão excluindo os aneurismas tratados também com micromolas

Uma vez que o implante de micromolas no interior do aneurisma, em associação com o tratamento com o dispositivo Pipeline, poderia ser um fator de viés, realizamos uma subanálise, com a exclusão desses casos (Tabela 13).

A utilização de micromolas em conjunto com o Pipeline poderia impactar positivamente nas taxas de oclusão. Dessa forma, através dessa análise o efeito das micromolas foi neutralizado.

Nessa subanálise, obtiveram-se resultados semelhantes à análise geral, isto é, os aneurismas do grupo “sem ramo” ocluíram mais, tanto em 6 meses quanto em 12 meses, em comparação ao grupo “com ramo”.

Tabela 13 – Análise da oclusão excluindo tratamento com micromolas

Tempo / Oclusão		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo (n = 126)		Com ramo (n = 20)		
				N	%	N	%	
6 meses	Total	113	77,93%	105	83,30%	8	42,10%	<0,001
	Não total	32	22,07%	21	16,70%	11	57,90%	
12 meses	Total	128	88,89%	116	92,80%	12	63,20%	0,001
	Não total	16	11,11%	9	7,20%	7	36,80%	

[1] Teste Exato de Fisher

4.4.3 Associação entre grupo e taxa de oclusão excluindo os aneurismas de comunicante posterior

Nova subanálise foi realizada, dessa vez excluindo os quatro aneurismas cujas artérias comunicantes posteriores originavam-se do interior do saco aneurismático. Esse grupo de aneurisma poderia representar um viés à análise (Tabela 14).

Teoricamente, um mecanismo de falha do tratamento após o implante de um dispositivo redirecionador de fluxo poderia ser o enchimento retrógrado do saco aneurismático, através do fluxo pela artéria comunicante posterior, que se origina de seu interior, por intermédio da circulação posterior, via P1.

Entretanto o resultado se manteve como anteriormente, havendo uma associação da presença do ramo com a não oclusão total, tanto em 6 meses quanto em 12 meses.

Tabela 14 – Análise da oclusão excluindo aneurismas do segmento comunicante

Tempo / Oclusão		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo (n = 131)		Com ramo (n = 22)		
				N	%	N	%	
6 meses	Total	119	76,92%	110	83,97%	9	42,86%	<0,001
	Não total	33	23,08%	21	16,03%	12	57,14%	
12 meses	Total	133	87,74%	121	93,08%	12	57,14%	<0,001
	Não total	18	12,26%	9	6,92%	9	42,86%	

[1] Teste Exato de Fisher

4.4.4 Associação entre grupo e taxa de oclusão total e quase total

Uma terceira subanálise, dessa vez considerando a oclusão total e a oclusão quase total como um só grupo foi realizada. Conforme já mencionado nos métodos do estudo, a oclusão quase total foi definida como enchimento residual apenas do colo do aneurisma, sem envolvimento de seu corpo (Tabela 15).

Através dessa subanálise, tentou-se evitar que duas situações extremas fossem igualmente consideradas como falha do tratamento, isto é, aneurismas com oclusão quase total e aneurismas sem qualquer alteração permanecessem no mesmo grupo. Assim, o maior impacto negativo de uma oclusão parcial e aneurisma inalterado após tratamento pôde ser avaliado.

A análise mostrou uma forte associação entre a presença dos ramos originando do aneurisma com falha de oclusão total/quase total, tanto em 6 meses como em 12 meses.

Tabela 15 – Análise da associação entre grupo e oclusão total ou quase total

Tempo / Oclusão		Total	%	Grupo				Valor-p[1]
				Sem ramo (n = 131)		Com ramo (n = 26)		
				N	%	N	%	
6 meses	Total/ quase total	130	83,33%	119	90,80%	11	44,00%	<0,001
	Parcial/ inalterado	26	16,67%	12	9,20%	14	56,00%	
12 meses	Total/ quase total	144	92,91%	125	96,20%	19	76,00%	0,003
	Parcial/ inalterado	11	7,09%	5	3,80%	6	24,00%	

[1] Teste Exato de Fisher

4.4.5 Comparação intra e intergrupo

4.4.5.1 Taxa de oclusão

Tanto dentre os aneurismas “com ramo” quanto dentre os aneurismas “sem ramo”, houve diferença significativa entre as taxas de oclusão, comparando o seguimento de 6 meses e 12 meses. Houve maior chance de oclusão total quanto mais longo foi o seguimento.

Na comparação intergrupos, os aneurismas sem ramo originando de seu interior, tanto no controle de 6 meses quanto no de 12 meses, apresentaram maiores taxas de oclusão (Tabela 16).

Tabela 16 – Comparação intra e intergrupo para oclusão

Variável		O.R.	I.C. - 95%	Valor-p
Grupo = Com ramo	Tempo = 6	-	-	-
	Tempo = 12	2,25	[1,17 ;4,33]	0,015
Grupo = Sem ramo	Tempo = 6	-	-	-
	Tempo = 12	2,39	[1,48 ;3,83]	<0,001
Tempo = 6	Grupo = Com ramo	-	-	-
	Grupo = Sem ramo	6,09	[2,51 ;14,79]	<0,001
Tempo = 12	Grupo = Com ramo	-	-	-
	Grupo = Sem ramo	6,46	[2,49 ;16,74]	<0,001

4.4.5.2 Taxa de oclusão excluindo aneurismas tratados com micromolas

Considerando-se apenas os aneurismas tratados com o dispositivo redirecionador de fluxo, isto é, excluindo aqueles em que se foram associadas micromolas no mesmo tempo, observou-se que as chances de oclusão foram superiores no seguimento de 12 meses em comparação ao seguimento de 6 meses.

Já comparando os dois grupos, tanto em 6 meses quanto em 12 meses, as chances de oclusão foram superiores no grupo “sem ramo” nos dois tempos (Tabela 17).

Tabela 17 – Comparação para oclusão excluindo tratamento com micromolas

Variável		O.R.	I.C. - 95%	Valor-p
Grupo = Com ramo	Tempo = 6	-	-	-
	Tempo = 12	2,36	[1,08 ;5,15]	0,030
Grupo = Sem ramo	Tempo = 6	-	-	-
	Tempo = 12	2,40	[1,49 ;3,86]	<0,001
Tempo = 6	Grupo = Com ramo	-	-	-
	Grupo = Sem ramo	5,11	[1,95 ;13,39]	0,001
Tempo = 12	Grupo = Com ramo	-	-	-
	Grupo = Sem ramo	5,18	[1,81 ;14,88]	0,002

4.4.5.3 Taxa de oclusão total ou quase total

Os aneurismas, sejam com ramos originando de seu interior ou sem tais ramos, apresentaram maior chance de oclusão total ou quase total quanto mais longo foi o seguimento (6 meses *versus* 12 meses) (Tabela 18).

Tabela 18 – Comparação intra e intergrupo para oclusão total ou quase total

Variável		O.R.	I.C. - 95%	Valor-p
Grupo = Com ramo	Tempo = 6	-	-	-
	Tempo = 12	4,09	[1,70 ;9,82]	0,002
Grupo = Sem ramo	Tempo = 6	-	-	-
	Tempo = 12	2,26	[1,25 ;4,10]	0,007
Tempo = 6	Grupo = Com ramo	-	-	-
	Grupo = Sem ramo	9,25	[3,32 ;25,81]	<0,001
Tempo = 12	Grupo = Com ramo	-	-	-
	Grupo = Sem ramo	5,12	[1,6 ;16,34]	0,006

4.5 Análises univariada e multivariada

4.5.1 Oclusão total no seguimento

Na análise univariada de modelos GEE para a resposta oclusão total não foi possível ajustar os modelos para a variável que considerava o tratamento com micromolas associadas, uma vez que ao cruzar esta variável com a resposta (oclusão total) houve a presença de 0's. Os modelos de regressão não apresentam boa conversão nessa situação.

As variáveis grupo, tempo de seguimento, circulação, localização, diâmetro e colo do aneurisma foram selecionadas para o modelo multivariado, uma vez que apresentaram valores-p menores que 0,25.

Houve influência significativa (valor-p <0.001) da variável grupo sobre a oclusão total. Os indivíduos do grupo "sem ramo" apresentaram uma chance de oclusão total 5,35 vezes maior do que do grupo "com ramo" (Tabela 19).

Também houve uma influência significativa (valor-p <0,001) dos tempos sobre a oclusão total. No tempo 12 meses a chance de oclusão total foi 2,11 vezes maior do que no tempo 6 meses.

As variáveis número de PEDs implantados, circulação, localização, idade, diâmetro, colo do aneurisma e razão fundo/colo não mostraram influência sobre a chance de oclusão.

Tabela 19 – Análise univariada para oclusão total

Variáveis		O.R.	I.C - 95%	Valor-p
Grupo	Com ramo	-	-	-
	Sem ramo	5,35	[2,12; 13,53]	<0,001
Tempo	6	-	-	-
	12	2,11	[1,45; 3,08]	<0,001
Número de PEDs	1			
	> 1	1,89	[0,23; 15,75]	0,556
Circulação	Anterior	-	-	-
	Posterior	3,69	[0,50; 27,24]	0,201
Localização	Comunicante	-	-	-
	Cavernoso/ Outros	4,81	[0,84; 27,55]	0,078
	Paraoftálmico	1,08	[0,26; 4,52]	0,917
Idade		1,00	[0,97; 1,03]	0,921
Diâmetro		0,90	[0,78; 1,04]	0,156
Colo		0,97	[0,91; 1,02]	0,214
Razão fundo/colo		1,22	[0,74; 2,00]	0,431

A seguir, apresenta-se a regressão logística multivariada ajustada antes e após aplicar o método Backward.

No modelo final, das variáveis de controle selecionadas na análise univariada, houve influência significativa (valor-p=0,044) apenas para o diâmetro do aneurisma. O aumento do diâmetro do aneurisma impactava negativamente na chance de oclusão total.

No grupo “com ramo” houve diferença significativa entre os tempos 6 meses e 12 meses (valor-p=0,017). A chance de oclusão total foi 2,27 vezes maior no tempo 12.

Igualmente, no grupo “sem ramo” também houve diferença significativa entre os tempos 6 meses e 12 meses (valor-p<0,001). A chance de oclusão total foi 2,51 vezes maior no tempo 12.

Tanto no tempo 6 meses quanto no tempo 12 meses, houve diferença significativa entre os grupos (valor-p<0,001). A chance de oclusão total foi 6,61 e 7,31 vezes maior no grupo “sem ramo”, nos tempos 6 e 12 meses, respectivamente (Tabela 20).

Tabela 20 – Análise multivariada para oclusão total

Contrastes		Modelo Inicial			Modelo Final		
		O.R.	I.C - 95%	Valor-p	O.R.	I.C - 95%	Valor-p
Grupo = Com ramo	Tempo = 6	-	-	-	-	-	-
	Tempo = 12	2,32	[1,18; 4,57]	0,015	2,27	[1,16; 4,43]	0,017
Grupo = Sem ramo	Tempo = 6	-	-	-	-	-	-
	Tempo = 12	2,60	[1,56; 4,35]	<0,001	2,51	[1,50; 4,20]	<0,001
Tempo = 6	Grupo = Com ramo	-	-	-	-	-	-
	Grupo = Sem ramo	6,50	[2,38; 17,78]	<0,001	6,61	[2,56; 17,05]	<0,001
Tempo = 12	Grupo = Com ramo	-	-	-	-	-	-
	Grupo = Sem ramo	7,30	[2,58; 20,61]	<0,001	7,31	[2,70; 19,75]	<0,001
Variáveis de Controle							
Circulação	Anterior	-	-	-	-	-	-
	Posterior	5,80	[0,29; 115,6]	0,250	-	-	-
Localização	Comunicante	-	-	-	-	-	-
	Cavernoso/ Outros	1,99	[0,49; 8,11]	0,340	-	-	-
	Posterior	0,54	[0,22; 1,36]	0,193	-	-	-
Diâmetro		0,85	[0,70; 1,03]	0,101	0,85	[0,73; 0,99]	0,044
Colo		0,96	[0,90; 1,03]	0,232	-	-	-

4.5.2 Escore de Rankin modificado no seguimento

A partir da análise univariada para a resposta de escore na escala de Rankin modificada, as variáveis grupo, tempo de seguimento, número de PEDs, diâmetro do aneurisma, medida do colo e razão fundo/colo foram selecionadas para a análise multivariada, uma vez que apresentaram valor-p<0,25 (Tabela 21).

Houve influência significativa (valor-p=0,012) do número de PEDs implantados sobre o escore de Rankin modificado. A chance do paciente apresentar escore de Rankin maior do que 2 ao final de 1 ano foi 34,12 vezes maior quando utilizado um número de PEDs superior a 1.

Também houve influência significativa (valor-p=0,014) do diâmetro do aneurisma sobre o valor do Rankin. A cada unidade acrescida no diâmetro do aneurisma a chance de apresentar um valor de Rankin maior do que 2 aumenta, em média, 1,16 vezes.

O tamanho do colo do aneurisma influenciou negativamente o valor do Rankin (valor-p=0,019), uma vez que a cada unidade acrescida na medida do colo, a chance de apresentar o valor do Rankin maior do que 2 aumentou, em média, 1,19 vezes.

Tabela 21 – Análise univariada para escore mRs > 2

Variáveis		O.R.	I.C - 95%	Valor-p
Grupo	Sem ramo	-	-	-
	Com ramo	4,71	[0,37 ;60,22]	0,233
Tempo	Pré-tratamento	-	-	-
	Imediato	2,16	[0,71 ;6,56]	0,172
	Alta	2,17	[0,72 ;6,54]	0,171
	6 meses	2,27	[0,79 ;6,49]	0,128
	12 meses	2,37	[0,86 ;6,48]	0,094
Número de PEDs	1	-	-	-
	> 1	34,12	[2,19 ;530,6]	0,012
Circulação	Anterior	-	-	-
	Posterior	437,03	[5,81 ;885,99]	0,312
Idade		0,99	[0,94 ;1,03]	0,519
Diâmetro		1,16	[1,03 ;1,31]	0,014
Colo		1,19	[1,03 ;1,37]	0,019
Razão fundo/colo		2,17	[0,94 ;5,01]	0,068

Já na análise multivariada, após aplicar o método Backward apenas a variável diâmetro do aneurisma permaneceu no modelo final, logo a interpretação se dá da mesma forma que apresentada anteriormente na análise univariada (Tabela 22).

Houve influência significativa (valor-p=0,014) do diâmetro do aneurisma sobre o valor do Rankin. A cada unidade acrescida no diâmetro a chance de apresentar o valor do Rankin maior do que 2 aumenta, em média, 1,16 vezes.

Tabela 22 – Análise multivariada para escore mRs > 2

Variáveis		Modelo Inicial			Modelo Final		
		O.R.	I.C - 95%	Valor-p	O.R.	I.C - 95%	Valor-p
Grupo	Sem ramo	-	-	-	-	-	-
	Com ramo	0,76	[0,06 ;9,85]	0,833	-	-	-
Tempo	Pré-tratamento	-	-	-	-	-	-
	Imediato	1,82	[0,67 ;4,90]	0,239	-	-	-
	Alta	1,82	[0,67 ;4,90]	0,239	-	-	-
	6 meses	1,62	[0,58 ;4,53]	0,360	-	-	-
	12 meses	1,62	[0,58 ;4,53]	0,360	-	-	-
Número de PED's	1	-	-	-	-	-	-
	> 1	2,22	[0,41 ;12,00]	0,354	-	-	-
Diâmetro		1,12	[0,94 ;1,34]	0,203	1,16	[1,03 ;1,31]	0,014
Colo		1,04	[0,81 ;1,34]	0,745	-	-	-
Razão fundo/colo		1,28	[0,30 ;5,53]	0,740	-	-	-

4.5.3 Complicações

Na análise univariada para complicações, as variáveis tempo de seguimento e circulação foram selecionadas para o modelo multivariado, uma vez que apresentaram valor-p menor que 0,25.

Houve influência significativa (valor-p=0,008) da localização sobre complicação. A chance de o procedimento cursar com complicação foi 6,98 vezes maior no grupo de aneurismas localizados em circulação posterior (Tabela 23).

Tabela 23 – Análise univariada para complicações

Variáveis		O.R.	I.C - 95%	Valor-p
Grupo	Sem ramo	-	-	-
	Com ramo	1,17	[0,24 ;5,65]	0,843
Tempo	6	-	-	-
	12	3,67	[0,72 ;18,63]	0,117
Número de PEDs	1	-	-	-
	> 1	3,00	[0,38 ;23,99]	0,299
Circulação	Anterior	-	-	-
	Posterior	6,88	[1,66 ;28,59]	0,008
Idade		0,98	[0,91 ;1,05]	0,556
Diâmetro		1,06	[0,95 ;1,18]	0,311
Colo		1,08	[0,91 ;1,29]	0,398
Razão fundo/colo		1,22	[0,41 ;3,67]	0,725

Já na análise multivariada, após aplicar-se o método Backward apenas a variável circulação permaneceu no modelo final, logo a interpretação dá-se da mesma forma que apresentado anteriormente na análise univariada. Portanto, localização em circulação posterior influenciou significativamente (valor-p=0,008) a ocorrência de complicações (Tabela 24).

Tabela 24 – Análise multivariada para complicações

Variáveis		Modelo Inicial			Modelo Final		
		O.R.	I.C - 95%	Valor-p	O.R.	I.C - 95%	Valor-p
Tempo	6 meses	-	-	-	-	-	-
	12 meses	3,88	[0,68 ;22,14]	0,127	-	-	-
Localização	Anterior	-	-	-		-	-
	Posterior	6,59	[1,52 ;28,56]	0,012	6,88	[1,66 ;28,59]	0,008

5 DISCUSSÃO

Os dispositivos redirecionadores de fluxo surgiram como uma importante ferramenta para o tratamento de aneurismas intracranianos complexos. O Pipeline é um dos redirecionadores de fluxo disponíveis no mercado, sendo o mais estudado e o mais utilizado em todo o mundo, incluindo o Brasil.[139,148,151,155,161,162,164,167,207] Por este motivo, foi escolhido para ser testado nesse estudo, em detrimento a outros dispositivos, em virtude do maior número de casos disponíveis e recrutados. Além disso, um número muito maior de publicações permitiria a comparação dos resultados do presente estudo com àqueles da literatura.

O dispositivo Pipeline recebeu aprovação do FDA (Food and Drug Administration) para ser utilizado em adultos portadores de aneurismas intracranianos grandes e gigantes, entre o segmento petroso até a origem da artéria hipofisária superior, em 2011. Entretanto, aneurismas de menor tamanho e de morfologia menos complexa estão sendo progressivamente mais tratados através dessa técnica.[162,163] Dessa forma, em um número cada vez maior de centros de tratamento de doenças cerebrovasculares, o Pipeline tornou-se a primeira opção para o tratamento de aneurismas cerebrais não rotos, de parede lateral.[167]

Em comparação com técnicas tradicionais de embolização, incluindo a remodelagem com balão e a embolização assistida por *stent*, os dispositivos redirecionadores de fluxo provaram ser mais eficazes e no mínimo tão seguros quanto estas.[139,162,163,208] Diversos estudos clínicos comprovaram que os dispositivos redirecionadores de fluxo determinam elevadas taxas de oclusão total dos aneurismas tratados.[135,148,151,155,161,167,208]

No passado, sobretudo no início do desenvolvimento da técnica endovascular, a grande crítica contra o manejo percutâneo dos aneurismas intracranianos baseava-se na durabilidade do tratamento. Grande parte dos aneurismas embolizados, quando controlados a médio e longo prazo, apresentavam enchimento residual, frequentemente relacionado a fenômeno de recanalização.[87,112,121] Dessa forma, controles periódicos, com a repetição de múltiplas angiografias cerebrais eram mandatórios e representavam uma importante desvantagem do tratamento. Portanto, o tratamento endovascular antes da era dos redirecionadores de fluxo tinha como regra a perda da eficácia ao longo do tempo, com a deterioração da qualidade da oclusão.

Após o advento dos dispositivos redirecionadores de fluxo, no ano de 2008, houve uma mudança de paradigma. O conceito sobre o tratamento de aneurismas cerebrais mudou completamente.[131,136] Se antes, o objetivo era intervir na dilatação aneurismática, com o advento de tais dispositivos, o alvo passou a ser o defeito na parede da artéria. Essa mudança de estratégia veio em acordo com os conceitos mais recentes sobre a gênese dos aneurismas cerebrais, que está relacionada primariamente a uma doença da parede arterial.[24] E ao contrário do que se observava até então, a eficácia do tratamento aumentava com o tempo, isto é, quanto mais longo era o seguimento, maior era a chance de o aneurisma estar totalmente ocluído.

Uma análise de longo prazo revelou que a oclusão angiográfica completa dos aneurismas cerebrais após o tratamento com o Pipeline era de 75%, 85,5%, 93,4% e 95,2% aos 6 meses, 1 ano, 3 anos e 5 anos, respectivamente.[163] Entretanto, dependendo da série e do tempo de seguimento, aproximadamente 10-20% dos aneurismas tratados permanecem com enchimento residual.[164] Além disso, o conhecimento atual sobre redirecionamento de fluxo, não nos permite, de maneira confiável e inequívoca, predizer a probabilidade de um dado aneurisma ocluir totalmente com o tratamento.

Vários fatores e mecanismos têm sido descritos e seriam potencialmente responsáveis pela falha do tratamento com redirecionador de fluxo. Preditores de falha de tratamento incluiria morfologia fusiforme do aneurisma, reduzida razão fundo/colo, *stents* cortados a *laser* previamente implantados sobre o colo do aneurisma, má aposição do dispositivo redirecionador, cobertura inadequada do colo do aneurisma e baixa porosidade do redirecionador na curvatura (convexidade) de vasos.[160,192,193]

Adicionalmente a tais fatores acima, a incorporação de uma artéria que emerge do interior do aneurisma, seja do colo ou do fundo, tem sido repetidamente relatada como um fator que potencialmente contribuiria para a falha do tratamento.[160,178,185,209]

Em 2015, pela primeira vez, Kan et al.[178] relataram 4 pacientes portadores de aneurismas de artéria carótida interna, cujas artérias comunicantes posteriores de padrão fetal originavam-se do interior do aneurisma. Um dos aneurismas tratava-se de uma recanalização. Os aneurismas foram tratados com o implante do dispositivo Pipeline, sendo que em dois deles associaram-se micromolas e em um deles foram utilizados dois dispositivos sobrepostos. Apesar disso, o controle angiográfico pós-

tratamento, realizado entre 18 meses e 3 anos, mostrou persistência do aneurisma em todos os casos.

Os autores enfatizaram que aneurismas com artérias comunicantes posteriores do tipo fetal originando do interior do saco não seriam bons candidatos para o tratamento com redirecionador de fluxo. Portanto, tal técnica deveria ser desencorajada nesses casos. A hipótese seria que a artéria cerebral posterior de padrão fetal é um vaso terminal, sem colaterais. Assim, a demanda desse vaso manteria o fluxo para o interior do aneurisma, mesmo após o implante do Pipeline, em função da presença de um gradiente de pressão através da entrada do colo do aneurisma.

Outros artigos foram publicados corroborando tal achado e fortalecendo a hipótese levantada. Tsang et al.[180] reportaram outros 4 casos de aneurismas cuja artéria comunicante posterior fetal originava-se de seu interior. Ele constatou que tal padrão se associava a uma taxa de oclusão muito pobre, uma vez que nenhum dos aneurismas ocluiu totalmente no controle tardio.

Mais adiante, percebeu-se que tal comportamento não era exclusivo para a artéria comunicante posterior. A artéria oftálmica originando-se do aneurisma, apesar da presença de anastomoses em potencial com a artéria carótida externa, também exerce um efeito aspirativo em direção ao interior do saco, elevando a chance de falha do tratamento com redirecionador. Foi relatada uma taxa de oclusão no último seguimento angiográfico (média de 11,5 meses) de apenas 50%.[209]

As séries relatando tal efeito dos ramos originando do saco se tornaram mais frequentes. Shapiro et al.[160] relataram uma série de 19 aneurismas (21% do total de 100 aneurismas tratados) que permaneceram com enchimento residual após 12 meses de tratamento com Pipeline. Nesse grupo, 7 falhas foram relacionadas à presença de ramos originando do saco, sendo 4 artérias oftálmicas e 3 artérias comunicantes posteriores.

Adicionalmente, Kan et al.[185] em nova publicação de 2017, relatou uma série de 16 aneurismas cerebrais incorporando uma artéria terminal em seu interior, sem rede colateral, que foram tratados com o Pipeline. Incluíram-se 7 aneurismas de comunicante posterior, 5 de oftálmica, 1 de cerebelar superior, 1 de cerebelar anterior inferior e 2 de cerebral média. Nenhum dos aneurismas ocluiu totalmente no controle angiográfico (média de 24 meses).

Apesar das publicações desses trabalhos entre 2015 e 2017, nenhum estudo comparativo havia sido realizado até então, com embasamento estatístico adequado, de forma a permitir conclusões sobre a interferência dos ramos originados do saco aneurismático nas taxas de oclusão e falha terapêutica. Todo o conhecimento era baseado em relatos de casos ou séries com amostra limitada.

A presente tese representa o primeiro estudo comparativo que analisou especificamente a interferência dos ramos originários do interior do aneurisma sobre as taxas de oclusão.

Apesar de ter sido um estudo observacional, as características de base dos dois grupos comparados foram equilibradas, exceto pela razão fundo/colo, que foi maior no grupo “sem ramo”. Entretanto, tal viés em potencial pôde ser atenuado através da análise multivariada. Já em relação às características do tratamento, um número maior de dispositivos Pipeline por aneurisma foi utilizado no grupo “com ramo”. Essa maior multiplicidade de dispositivos redirecionadores implantados nesse grupo poderia potencializar a chance de oclusão total. Porém, esse efeito não foi observado.

Apenas dois centros, com alto volume de procedimentos de intervenção neurológica e com grande experiência no uso de dispositivos redirecionadores de fluxo participaram do estudo. Um único dispositivo redirecionador de fluxo foi utilizado. Dessa forma, os problemas relacionados à curva de aprendizado dos operadores foram minimizados.

Devido à grande diferença entre os dois grupos em relação ao desfecho primário, constatada em uma análise interina, foi possível interromper a inclusão de pacientes mesmo antes de atingir o tamanho da amostra calculado previamente.

O presente estudo demonstrou um resultado similar às séries e relatos de casos previamente publicados, isto é, aneurismas com ramos originando do interior do saco são menos propensos a ocluir totalmente, em comparação aos aneurismas sem tais ramos, após o tratamento com dispositivo redirecionador de fluxo (40,0% *versus* 84,0% em 6 meses; 60,0% *versus* 93,1% aos 12 meses). Portanto, a chance de um aneurisma sem ramo originando do saco ocluir totalmente após 6 e 12 meses do tratamento era cerca de 6 vezes maior comparado aos aneurismas com a presença desses ramos.

Mesmo considerando a oclusão total e quase total como um só grupo, a diferença manteve-se estatisticamente significativa (76,0% *versus* 96,2%). Outras subanálises, considerando apenas aneurismas tratados com o dispositivo

redirecionador, sem micromolas associadas e aneurismas não relacionados à artéria comunicante posterior, apresentaram o mesmo resultado. Esses foram publicados no *Journal of Neurosurgery* em 2018.[210]

Durante o processo de submissão e revisão desse artigo pelo *Journal of Neurosurgery*, assim como após a publicação, outros estudos foram publicados avaliando tema similar.

Através da análise de um banco de dados adquirido prospectivamente, Roy et al.[181] identificaram que aneurismas tratados com o PED cuja artéria comunicante posterior de padrão fetal origina-se do saco apresentaram piores taxas de oclusão. De um total de 285 pacientes tratados com o PED, 50 pacientes possuíam aneurismas relacionados à comunicante posterior, sendo 9 do tipo fetal. O seguimento médio foi de 14 meses. A artéria comunicante posterior ocluiu em 56% dos pacientes, sendo todas as oclusões assintomáticas. Considerando apenas os 9 aneurismas relacionados às artérias de padrão fetal, apenas 1 deles ocluiu totalmente. Portanto, aneurismas relacionados a artérias comunicantes de padrão fetal apresentaram uma chance 73 vezes maior de oclusão incompleta. A grande crítica a esse estudo, que poderia explicar sobretudo a alta taxa de oclusão de artérias comunicantes posteriores no seguimento, é que parte dos aneurismas foram controlados com ressonância magnética, que apresenta sensibilidade inferior à angiografia na avaliação da patência dessas artérias.

No caso de um aneurisma de segmento comunicante da artéria carótida interna, cuja artéria comunicante posterior origina-se do interior do saco aneurismático, o mecanismo de falha após tratamento com redirecionador pode ser distinto. Existe o já bem conhecido efeito aspirativo do ramo para o interior do aneurisma, decorrente da existência de um gradiente de pressão do vaso portador para a periferia desse ramo.

Porém, além dele, existe a possibilidade de enchimento retrógrado do aneurisma através da circulação posterior, via segmento P1 da artéria cerebral posterior, por intermédio da artéria comunicante que se conecta com o interior do aneurisma. Esse segundo mecanismo não foi observado no presente estudo. Portanto, o efeito aspirativo do ramo foi a explicação para a falha de oclusão total, seja para os aneurismas relacionados à comunicante posterior ou para aqueles relacionados aos outros ramos.

Já Moshayedi et al.[186], em um grupo de 47 pacientes com 58 aneurismas tratados com um único PED, relataram uma taxa de oclusão total e quase total em um seguimento médio de 18,3 meses de 84%. Foi identificado como único fator de risco para falha a presença de um ramo originando do interior do aneurisma. Nesse grupo, a taxa de oclusão total foi de apenas 13% *versus* 68% quando tais ramos não estavam presentes.

Zetchi et al.[187] além de identificarem que ramos incorporados no interior do aneurisma pioravam as taxas de oclusão, conseguiram descrever características específicas de tais ramos que poderiam conferir um risco ainda maior de falha. Um maior ângulo entre o jato de influxo no interior do aneurisma e a direção do ramo denotava uma tendência à redução das taxas de oclusão.

Já em 2018, Bender et al.[184] descreveram os fatores preditores de falha do tratamento com o PED em grupo de 491 procedimentos. A incorporação de um ramo no interior do saco estava associada a uma possibilidade 2,2 vezes maior de persistência do aneurisma.

O elevado número de pacientes incluídos e as informações compreendidas no banco de dados que originou essa tese tornou possível apresentar resultados além do desfecho primário, isto é, outros resultados referentes à segurança e eficácia do tratamento, incluindo fatores preditores de falha de oclusão, de complicações e desfecho clínico desfavorável.

A grande maioria dos pacientes (85,34%) incluídos nesse estudo eram assintomáticos (mRs=0) e assim permaneceram após 6 meses (87,83%) e 12 meses (87,33%) do tratamento. Um total de 3 pacientes apresentava mRs> 2 no período pré-operatório. Este número subiu para 5 pacientes no momento da alta hospitalar, mantendo-se estável em 4 (3,48%) pacientes no seguimento de 6 e 12 meses. Não houve diferença ente os grupos em qualquer tempo avaliado. Portanto, o procedimento se mostrou bastante seguro, com resultados equiparáveis ao presente na literatura.[163-165]

A análise univariada mostrou que dimensão do colo do aneurisma, diâmetro do aneurisma e utilização de mais de um PED por aneurisma estavam relacionados a uma maior chance de se observar um mRs>2 no seguimento. Aplicando a análise multivariada, apenas o diâmetro do aneurisma se relacionou diretamente com o risco de déficit neurológico importante (mRs>2) no seguimento. O estudo IntrePED mostrou

que o tratamento de aneurismas gigantes estava relacionado a uma chance 6,28 vezes maior de cursar com eventos isquêmicos[211].

Outros estudos mostraram que a morfologia fusiforme do aneurisma, assim como a localização em circulação posterior estariam relacionados a pior desfecho clínico.[211,212] O presente estudo não confirmou esses achados provavelmente em função da baixa representatividade desses tipos de aneurismas na amostra.

A ocorrência de AVC e morte foi extremamente baixa nessa série, apenas 3,45%. Vale salientar que os 4 casos ocorreram em aneurismas localizados fora da artéria carótida interna. Os dois casos de AVC ocorreram em aneurismas de terço distal da artéria basilar e no segmento M1 da artéria cerebral média. Já os dois óbitos ocorrem em aneurismas da artéria basilar gigantes e parcialmente trombosados. Portanto, nenhuma complicação grave ocorreu em aneurismas carotídeos.

Já a análise, tanto univariada quanto multivariada, quanto à ocorrência de complicações diversas, neurológicas ou não neurológicas, independente do impacto clínico, mostrou uma influência significativa da localização do aneurisma em circulação posterior. O tratamento de tais aneurismas apresentou uma chance 6,88 vezes maior de complicar. Entretanto, a ocorrência de complicações diversas no geral foi baixa (6,03%). Nenhuma hemorragia, relacionada ou não ao aneurisma ocorreu, em contraste com os 2,5% descritos no estudo IntrePED.[213] Fatores identificados no IntrePED como de risco para hemorragia intracraniana incluíram o tratamento de aneurismas rotos e a utilização de mais de 2 PEDs em um mesmo caso.

As duas dissecções de artérias cervicais observadas foram relacionadas ao cateter de acesso distal, que teve que ser navegado muito distal no interior da artéria carótida interna, para fornecer suporte suficiente. As complicações isquêmicas ocorreram em 7 (6%) pacientes, sendo 1 fatal, 2 determinando déficit permanente, 3 determinando déficit transitório e 1 assintomática. A incidência de AVC agudo no IntrePED foi de 4,5%.[211]

Tanto as complicações isquêmicas quanto hemorrágicas podem estar relacionadas direta ou indiretamente ao regime de antiagregação plaquetária utilizado. No presente estudo, apenas um esquema foi utilizado, combinando AAS e clopidogrel. Não foi utilizado teste de agregação plaquetária.

Um recente estudo comparando clopidogrel com ticagrelor não encontrou diferença estatística na morbidade em 1 mês após tratamento com dispositivo redirecionador de fluxo.[214] Adicionalmente, nenhuma diferença estatística foi

observada entre os grupos em termos de complicações tromboembólicas angiográficas e infartos na sequência de difusão na ressonância.

Cerca de 20% dos pacientes são resistentes ao clopidogrel. Por outro lado, o uso de testes de função plaquetária mantém-se controverso. A maioria dos estudos mostraram que o uso rotineiro de testes de agregação não parece estar significativamente associado com os desfechos clínicos e outras complicações trombóticas associadas.[215]

Taylor et al.[216] revisou a literatura médica para estabelecer e descrever os mecanismos dos testes de função plaquetária disponíveis. Concluiu-se que o benefício de testar a função plaquetária antes de se implantar um dispositivo redirecionador de fluxo não é comprovado.

Brinjikji et al.[217] estudaram as complicações em pacientes submetidos a teste de função plaquetária em comparação àqueles não submetidos, avaliando se a sua realização estaria associada a melhores resultados clínicos. Setecentos e noventa e três pacientes foram incluídos em 17 centros em 6 países. Foi concluído que o teste de antiagregação estava associado a maiores taxas de morbidade. Investigações futuras devem ser realizadas sobre a utilidade clínica dos testes de função plaquetária, baseando-se em estudos prospectivos randomizados.

Na presente série 26 artérias originavam-se do interior do saco aneurismático, sendo 16 artérias oftálmicas, 4 comunicantes posteriores, 3 coroideias anteriores, 1 cerebelar anterior inferior, 1 cerebelar posterior inferior e 1 artéria lenticuloestriada do segmento M1 da artéria cerebral média. Dessas, 1 artéria oftálmica e 2 artérias comunicantes posteriores ocluíram no seguimento angiográfico.

A patência dos vasos laterais normais após a cobertura por dispositivos redirecionadores de fluxo é dependente de vários fatores, incluindo o grau de cobertura metálica, a disposição trombogênica do paciente, o grau de reatividade individual da íntima e fatores inter-relacionados afetando o fluxo através do óstio aprisionado (como o tamanho do vaso e seu território vascular, a resistência ao fluxo no interior do ramo e a variabilidade da rede colateral).[160] Sendo assim, os mesmos processos fisiopatológicos que mantêm os ramos laterais e perfurantes cobertos pelo redirecionador patentes são responsáveis também pelo influxo no interior do aneurisma e enchimento persistente do mesmo, quando existem artérias originando de seu interior.

Um total de 202 ramos laterais da artéria carótida interna foi coberto pelo PED na presente série, sendo que apenas 6 (2,97%) ocluíram no seguimento angiográfico. Nenhuma oclusão foi sintomática, provavelmente em função da presença de rede colateral. Das 3 artérias oftálmicas ocluídas, 3 reperfundiram distalmente por intermédio de anastomose com a artéria carótida externa. Das 3 artérias comunicantes posteriores ocluídas, todas elas foram reperfundidas distalmente por intermédio de fluxo proveniente do segmento P1 da artéria cerebral posterior.

Na avaliação dos fatores associados à oclusão incompleta dos aneurismas, identificou-se, tanto na análise univariada quanto na multivariada, que o tempo de seguimento mais curto e a presença de ramo incorporado ao saco aneurismático relacionaram-se a falha do tratamento. Além disso, o diâmetro do aneurisma se mostrou significativo na análise multivariada. Apesar de todos os aneurismas nos quais implantaram-se micromolas em associação com o redirecionador de fluxo terem ocluído, o cruzamento entre oclusão total e o uso das micromolas não mostrou benefício na melhora das taxas de oclusão.

Tais achados são compatíveis com relatos consistentes da literatura. Quanto mais tempo se passa após o tratamento, maior é o seu poder, isto é, maior é a chance de o aneurisma ocluir totalmente, como evidenciado no seguimento até 5 anos dos pacientes do estudo PUFS.[163]

Outro preditor frequentemente relatado, embora não tenha sido avaliado na presenta série, é a presença de um *stent* cortado a *laser* no vaso onde será implantado o redirecionador de fluxo. A chance de falha seria até 2,94 vezes maior segundo Daou.[190] O mesmo autor, em acordo com o presente estudo, não encontrou associação entre a associação de micromolas e aumento da chance de oclusão total. Tal achado não é constante, uma vez que Bender et al.[184] descreveram uma maior probabilidade de oclusão completa aos 12 meses naqueles aneurismas em que se associou micromolas.

Já, em acordo com os achados dessa tese, a maior parte dos estudos mostra que o uso de múltiplos dispositivos sobrepostos, com o intuito de aumentar a porcentagem de cobertura metálica, não está associado a maior chance de oclusão total do aneurisma.[184,190]

Conforme já discutido anteriormente, a incorporação de um ramo no interior do aneurisma tem sido repetidamente relatada como fator preditor de falha. Torna-se importante destacar que tal achado não é exclusivo dos casos tratados com o Pipeline

clássico (1ª versão). O mesmo autor dessa tese publicou recentemente dois trabalhos analisando o resultado de dois dispositivos redirecionadores de fluxo distintos, o dispositivo de embolização Derivo e a terceira versão do Pipeline, chamado Pipeline Flex Embolization Device with Shield Technology. Em ambos os estudos, a associação negativa entre a presença de ramos incorporados no aneurisma e a falha de oclusão total foi evidenciada.[176,218]

Apesar da taxa de oclusão total após 1 ano de tratamento no grupo de aneurismas com ramos originando do interior do saco ter sido baixa, 88% (22 de 25) desses aneurismas exibiram oclusão maior do que 50%. Caso se considere em conjunto apenas oclusão total e quase total nesse grupo, esse valor cai para 76% (19 de 25). Apenas 1 aneurisma permaneceu inalterado.

O tempo máximo para o desfecho de oclusão total considerado no presente estudo foi de 1 ano. Provavelmente, de acordo com os dados da literatura, o seguimento angiográfico por mais tempo dos aneurismas persistentes revelaria que pelo menos parte deles migraria de oclusão incompleta para oclusão total. Portanto, tal análise de mais longo prazo será alvo de novo estudo no futuro. Dessa forma, o efeito tardio dos ramos incorporados ao aneurisma poderá ser melhor avaliado, assim como o comportamento dos aneurismas residuais.

É importante lembrar que os resultados angiográficos não podem ser tomados como substitutos ao desfecho clínico. Nenhuma diferença foi observada nas taxas de complicação e desfecho clinico entre os grupos. Tentativas de oclusão completa através de tratamentos agressivos podem ocasionar aumento da morbimortalidade, seja no primeiro tratamento ou no retratamento. Além disso, nenhum estudo até hoje, com poder estatístico suficientemente forte, comprovou que aneurismas não rotos parcialmente ocluídos apresentam maior chance de sangramento se comparados aos aneurismas totalmente ocluídos.[87,112,219] O único estudo (CARAT) que demonstrou maior chance de sangramento, pós-tratamento incompleto, tanto de aneurismas embolizados quanto clipados, incluiu apenas aneurismas rotos. Mesmo aneurismas totalmente ocluídos apresentaram nesse estudo risco de 1,1% de ressangramento.[220]

A história natural de aneurismas residuais após tratamento com redirecionador de fluxo é pouco conhecida. Com o intuito de melhorar as taxas de oclusão nos aneurismas que incorporam ramos, a associação de micromolas em adição ao redirecionador de fluxo deve ser investigada. Outra estratégia seria o implante de múltiplos dispositivos telescopados. Entretanto, Shapiro et al[160] relataram

7 aneurismas com ramos originando do interior do saco que falharam em ocluir totalmente, apesar do uso de uma média de 3 PEDs por caso. Portanto, a eficácia de se utilizar mais de um dispositivo para melhorar a chance de oclusão deve ser melhor estudada.

A grande força desse estudo foi que ele representa a primeira tentativa de se comparar as taxas de oclusão de aneurismas com e sem ramos originando do interior do saco tratados com o PED. Um número significativo de pacientes foi incluído e apenas dois deles foram perdidos no seguimento. Além disso, foi possível identificar fatores preditores de oclusão total, assim como de complicações.

Após o conhecimento dos resultados desse estudo, a indicação para o tratamento endovascular de aneurismas cerebrais portadores de ramos originando de seu interior foi modificada. Frente ao achado de maior chance de falha do tratamento desse tipo de aneurisma com redirecionadores de fluxo, outras modalidades de tratamento devem ser avaliadas como primeira opção, seja a embolização com micromolas assistida por balão ou a embolização assistida por *stent* "convencional". Portanto, atualmente quando se opta por tratar essa população específica de aneurismas com dispositivos redirecionadores de fluxo, esforço máximo deve ser dedicado ao implante prévio de micromolas em seu interior.

A linha de pesquisa que deu origem a esse estudo possibilitou a publicação de um total de 5 trabalhos sobre dispositivos redirecionadores de fluxo pelo mesmo grupo.[174,176,177,210,218]

Por outro lado, as maiores limitações do estudo foram o desenho retrospectivo e um seguimento relativamente curto, o que poderia subestimar a eficácia do PED em pacientes portadores de aneurismas com ramos originando do saco, uma vez que se espera que mais aneurismas possam ocluir ao longo do seguimento. Adicionalmente, o seguimento de apenas 1 ano pode subestimar também as taxas de complicação de longo prazo.

Outra limitação é o fato de que as imagens angiográficas, apesar de terem sido avaliadas por neurorradiologistas que não participaram diretamente do estudo, não foram oficialmente analisadas por um laboratório central realmente independente.

Além disso, as classificações angiográficas para oclusão aneurismática atualmente existentes são falhas. A classificação mais utilizada, de Raymond[118], utiliza, assim como outras classificações, parâmetros arbitrários para separar os aneurismas entre classes. Por exemplo, aneurismas com oclusão classe 2

apresentam enchimento de colo residual, enquanto que aqueles da classe 3 revelam enchimento do saco aneurismático. Não é possível diferenciar com exatidão qual é o limite entre o colo do aneurisma e seu corpo. Portanto, no presente estudo, a única estratificação de grau de oclusão que é objetiva é se o aneurisma ocluiu totalmente ou não. Graus de oclusão intermediários não podem ser determinados sem imperfeição.

Uma vez que o estudo foi realizado em apenas dois centros, com operadores altamente experientes e familiarizados com a técnica de redirecionamento de fluxo, os resultados do estudo referentes às taxas de complicações não podem ser extrapolados para outros centros, em cenários distintos.

Apesar dos avanços do tratamento endovascular, sobretudo da tecnologia envolvida no redirecionamento de fluxo, estudos prospectivos, randomizados, comparando técnicas, dispositivos e regimes antiplaquetários são mandatórios para melhor identificar a população que se beneficiará do redirecionamento de fluxo e aquela em que novas soluções devem ser buscadas.

6 CONCLUSÕES

6.1 Desfecho primário

O estudo revelou que aneurismas intracranianos portadores de ramos arteriais originando-se de seu interior quando submetidos a tratamento endovascular, através do implante do dispositivo redirecionador de fluxo Pipeline, apresentaram menor chance de ocluírem totalmente em 6 meses e 12 meses, em comparação a aneurismas sem esses ramos.

6.2 Desfechos secundários

1. Os pacientes que apresentaram mRs>2 pré-tratamento, pós-tratamento imediato, no momento da alta-hospitalar e nos controles de 6 e 12 meses foi sempre inferior a 5%. Em comparação com o *status* pré-operatório, apenas 1 (0,16%) paciente adicional apresentou mRs> 2 no seguimento de longo prazo. Não houve diferença entre os grupos com ramo incorporado no aneurisma e sem ramo.

2. Acerca da ocorrência de morte ou AVC, foram observados 4 (3.45%) eventos durante o primeiro ano, sendo 2 óbitos e 2 AVC isquêmicos maiores.

3. A ocorrência de complicações diversas no geral foi baixa (6,03%). Não foi observado nenhum evento hemorrágico intracraniano.

4. De todos as artérias laterais cobertas pelo PED apenas 6 (2,97%) ocluíram no seguimento angiográfico, sendo todas oclusões assintomáticas.

5. Na avaliação dos fatores associados à oclusão incompleta dos aneurismas, identificou-se tanto na análise univariada quanto na multivariada, que o tempo de seguimento mais curto e a presença de ramo incorporado ao saco aneurismático relacionaram-se à falha do tratamento. Além disso, o diâmetro do aneurisma se mostrou significativo na análise multivariada.

7 REFERÊNCIAS[1]

1. THRIFT, A. G.; THARSHANAH, T.; HOWARD, G.; HOWARD, V.; ROTHWELL, P. M.; FEIGIN, V. L.; NORRVING, B.; DONNAN, G. A.; CADILHAC, D. A. Global stroke satatistics. **International Journal of Stroke**, v 2, n. 1, p. 13-32, 2017.

2. BENJAMIN, E. J.; VLRANI, S. S.; CALLAWAY, A. W.; CHAMBERLAIN, A. M.; CHANG, A. R.; CHIUVE, S. E.; CUSHMAN, M.; DELLING, F. N.; DEO, R; DE FERRANTI, S.D.; FERGUNSON, J. F.; FORNAGE, M; GILLESPIE, C.; ISASI, C. R.; JIMÉNEZ, M. C.; JORDAN, L. C.; JUDD, S. E.; LACKLAND, D.; LICHTMAN, J. H.; LISABETH, L.; LIU, S.; LONGENECKER, C. T.; LUTSEY, P. L.; LUTSEY, P. L.; MACKEY, J. S.; MATCHAR, D. B.; MATSUSHITA, K.; MUSSOLINO, M. E.; NASIR, K.; O'FLAHERLY, M.; PALANIAPPAN, L. P.; PANDEY, A.; PANDEY, D. K.; REEVES, M. J.; RITCHEY, M. D.; RODRIGUEZ, C. J.; ROTH, G. A.; ROSAMOND, W. D.; SAMPSON, U. K. A.; SATOU, G. M.; SHAN, S. H.; SPARTANO, N. L.; TIRSCHWELL, D. L.; TSAO, C. W.; VOEKS, J. H.; WILLEY, J. Z.; WILKINS, J. T.; WU, J. H.; ALGER, H. M.; WONG, S. S.; MUNTNER, P. Heart disease and stroke statistics - 2018 update - a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n.12, p. e467-e492, 2018.

3. BENSENOR, I. M.; GOULART, A. C.; SZWARCWALD, C. L.; VIEIRA, M. L. F. P.; MALTA, D. C.; LOTUFO, P. A. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey - 2013. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 73, n. 9, p. 746-750, 2015.

4. BROWN JR, R. D.; BRODERICK, J. P. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. **Lancet Neurology**, v.13, n. 4, p. 191-404, 2014.

5. VLAK, M. H.; ALGRA, A.; BRADENBURG, R.; RINKEL, G. J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbity, country, and time period: a systemic review and meta-analysis. **Lancet Neurology**, v.10, n. 7, p. 626-636, 2011.

6. WINN, H.R.; JANE SR, J. A.; TAYLOR, J.; KAISER, D.; BRITZ, G. W. Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. **Journl of Neurosurgery**, v. 96, n.1, p.43-49, 2002.

7. ATKINSON, J. L.; SUNDT JR, T. M.; HOUSER, O. W.; WHISNANT, J. P. Angiographic frequency of anterior circulation intracranial aneurysms. **Journal of Neurosurgery**, v.70, n.4, p.551-555, 1989.

8. VERNOOIJ, M. W.; IKRAM, M. A.; TANGLE, H. L. Incidental findings on brain MRI in the general population. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 18, p. 1821-1828, 2007.

9. LI, M. H.; CHEN, S. W.; LI, Y. D.; CHEN, Y. C.; CHENG, Y. S.; HU, D. J.; TAN, H. Q.; WU, Q.; WANG, W.; SUN, Z. K.; WEI, X. E.; ZHANG, J. Y.; QIAO, R. H.;

[1] De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas - sistema numérico (ABNT NBR 6023).

ZONG, W. H.; ZHANG, Y.; LOU, W.; CHEN, Z. Y.; ZHU, Y.; PENG, D. R.; DING, S. X.; XU, X. F.; HOU, X. H.; JIA, W. P. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study. **Annals of Internal Medicine**, v. 159, n. 8, p.514-521, 2013.

10. MÜLLER, T. B.; SANDVEI, M. S.; KVISTAD, K. A.; RYDLAND, J.; HÅBERG, M.; VIK, A.; GÅRSETH, M.; STOVNER, L. J. Unruptured intracraanial aneurysms in the Norweigian Nord-Trøndelag Health Study (HUNT): risk of rupture calculated from data in a population-based cohort study. **Neurosurgery**, v. 73, n.2, p. 256-261, 2013.

11. KASSEL, N.F.; TORNER, J. C.; HALEY JR, E. C.; JANE, J. A.; ADAMS, H. P.; KONGABLE, G. L. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: overall managements results. **Journal of Neurosurgery**, v. 73, n.1, p. 18-36, 1990.

12. HUTTUNEN, T.; VON UND ZU FRANBERG, M.; FRÖNSEN, J.; LEHECKA, M.; TROMP, G.; HELIN, K.; KOVISTO, T.; RINNE, J.; RONKAINEN, A.; HERNESNIEMI, J.; JÄÄSKELÄINEN, J. E. Saccular intracranial aneurysm disease: distribution of site, size, and age suggests different etiologies for aneurysm formation and rupture in 316 familial and 1454 sporadic eastern Finnish patients. **Neurosurgery**, v. 66, n. 4, p. 631-638, 2010.

13. RINNE, J.; HERNESNIEMI, J.; SAARI. T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. **Neurosurgery** v. 23, n.5, p. 1416-1419, 1992.

14. CHANSON, J. L.; HINDMAN, W. M. Beery aneurysms of the circle of Willis; results of a planned autopsy study. **Neurology**, v. 8, n. 1, p. 41-44, 1958.

15. INTERNATIONAL STUDY OF UNRUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSMS INVESTIGATORS. Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 24, p.1725-1733, 1998.

16. MEYER, F.B.; SUNDT JR, T.M.; FODE, N.C.; MORGAN, M.K.; FORBES, G.S.; MELLINGER, J.F. Cerebral aneurysms in childhood and adolescence. **Journal of Neurosurgery**, v. 70, n. 3, p. 420-425, 1989.

17. STORRS, B.B.; HUMPHREYS, R.P.; HENDRICK, E.B.; HOFFMAN, H.J. Intracranial aneurysms in the pediatric age-group. **Childs Brain**, v. 9, n. 5. P. 358-361, 1982.

18. THOMPSON, B.G.; BROWN JR, R.D.; HANJANI, S.A.; BRODERICK, J.P.; COCKROFT, K.M.; CONNOLLY JR, E.S.; DUCKWILLER, G.R.; HARRIS, C.C.; HOWARD, V.J.; JOHNSTON, S.C.; MEYERS, P.M.; MOLYNEUX, A.; OGILVY, C.S.; RINGER, A.J.; TORNER, J**.** Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. **Stroke**, v. 46, n. 8, p. 2368-2400, 2015.

19. WIEBERS, D.O.; WHISNANT, J.P.; O'FALLON, W.M. The natural history of unruptured intracranial aneurysms. **New England Journal of Medicine**, v. 304, n. 12, p. 696-698, 1981.

20. WIEBERS, D.O.; WHISNANT, J.P.; SUNDT JR, T.M.; O'FALLON, W.M**.** The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. **Journal of Neurosurgery**, v. 66, n. 1, p. 23-29, 1987.

21. WIEBERS, D.O.; WHISNANT, J.P.; HUSTON 3RD, J.; MEISSNER, I.; BROWN JR, R.D.; PIEPGRAS, D.G.; FORBES, G.S.; THIELEN, K.; NICHOLS, D.; O'FALLON, W.M.; PEACOCK, J.; JAEGER, L.; KASSEL, N.F.; BECKMAN, G.L.K.; TORNER, J.C. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. **Lancet**, v. 362, n. 9378, p. 103-110, 2003.

22. UCAS JAPAN INVESTIGATORS, MORITA, A.; KIRINO, T.; HASHI, K.; AOKI, N.; FUKUHARA, S.; HASHIMOTO, N.; NAKAYAMA, T.; SAKAI, M.; TOMINARI, S.; YOSHIMOTO, T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 26, p. 2474-2482, 2012.

23. KORJA, M.; SILVENTOINEN, K.; LAATIKAINEN, T.; JOUSILAHTI, P.; SALOMAA, V.; HERNESNIEMI, J.; KAPRIO, J. Risk factors and their combined effects on the incidence rate of subarachnoid hemorrhage - a population-based cohort study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, pe73760, 2013.

24. KRINGS, T.; MANDELL, D. M.; KIEHL, T. R.; GEIBPRASERT, S.; TYMIANSKI, M.; ALVAREZ, H.; TERBRUGGE, K. G.; HANS, F. J. Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. **Nature Review of Neurology**, v.7, n. 10, p. 547-559, 2011.

25. STEHBENS, W.E. Etiology of intracranial berry aneurysms. **Journal of Neurosurgery**, v. 70, n. 6, p. 823-831, 1989.

26. XU ZHEN, R.; YANG, N.; HAGAN, J. P.; KIM, D. H**.** Intracranial aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms. **Neuromolecular Medicine**. Publicado eletronicamente antes da versão impressa em: 2019 mai. 4.

27. CANHAM, P. B.; TALMAN, E. A.; FINLAY, H. M.; DIXON, J. G. Medial collagen organization in human arteries of the artery and brain by polarized microscopy. **Connective Tissue Research**, v. 26, n. 1-2, p.121-134, 1991.

28. FINLAY, H. M.; MCCULLOUGH, L.; CANHAM, P. B. Three-dimensional collagen organization of human brain arteries at different transmural pressures. **Journal of Vascular Research**, v. 32, n. 5, p. 301-312, 1995.

29. HASHIMOTO, T.; MENG, H.; YOUNG, W. L. Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. **Neurology Research**, *v.* 28, n. 4, p. 372-380, 2006.

30. STEHBENS, W. E. Analysis of definitions and word misusage in vascular pathology. **Cardiovascular Pathology**, v. 10, n. 5, p. 251-257, 2001.

31. PARK, J. K.; KIM, S. H.; KIM, B. S.; CHOI, G.; JEONG, S. Y.; CHOI, J. C. Imaging of intracranial plaques with black-blood double inversion recovery MR imaging and CT. **Journal of Neuroimaging**, v. 21, n. 2, p. :e64-e68, 2011.

32. ALPES, B. J.; BERRY, R. G.; PADDISON, R. M. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. **AMA Archives of Neurology and Psychiatry**, v. 8, n.4, p. 409-418, 1959.

33. KAMATH, S**.** Observations on the lenght and diameter of vessels forming the circle of Willis. **Journal of Anatomy**, v. 133, n. 3, p. 419-423, 1981.

34. ATLAS, S. W. Magnetic resonance imaging of intracranial aneurysms. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 7, n. 4, p. 709-720, 1997.

35. BONNEVILLE, F.; SOUROUR, N.; BIONDI, A**.** Intracranial aneurysms: an overview. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 16, n. 3, p. 371-382, 2006.

36. KRINGS, T.; GEIBPRASERT, S.; TERBRUGGE, K. G. Pathomechanisms and treatment of pediatric aneurysms. **Childs Nervous System**, v. 26, n. 10. p.1309-1318, 2010.

37. RINKEL, G. J. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. **Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 2. P. 99-103, 2008.

38. JUVELA, S.; HILLBOM, M.; NUMMINEN, H.; KOSKINEN, P. Cigarette smoking and alcohol consuption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 24, n. 5, p. 639-646, 1993.

39. RUIGROK, Y. M.; RINKEL, G. J. From GWAS to the clinic: risk factors for intracranial aneurysms. **Genome Medicine**, v.2, n. 9, p61, 2010.

40. DRAGHIA, F.; DRAGHIA, A. C.; ONICESCU, D**.** Electron microscopy study of the arterial wall in the cerebral aneurysms. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v. 49, n. 1, p. 101-103, 2008.

41. SCANARINI, M.; MINGRINO, S.; ZUCCARELLO, M.; TRINCIA, G. Scanning electron microscopy (s.e.m.) of biopsy specimens of ruptured intracranial saccular aneurysms. **Acta Neuropsthologica**, v. 44, n. 2, p. 131-134, 1978.

42. KATAOKA, K.; TANEDA, M.; ASAI, T.; KINOSHITA, A.; ITO, M.; KURODA, R. Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms. A comparative study between ruptured cerebral aneurysms. **Stroke**, v. 30, n. 7, p. 1396-1401, 1999.

43. HASSLER, O. Morphological studies on the large cerebral arteries, with reference to the aetiology of subarachnoid haemorrhage. **Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl**, v. 154, p. 1-145, 1961.

44. RAJESH, B. J.; SANDHYAMANI, S.; BHATTACHARYA, R.N. Clinico-pathological study of cerebral aneurysms. **Neurology India**, v. 52 n.1, p. 82-86, 2004.

45. FRÖSEN, J.; PIIPPO, A.; PAETAU, A.; KANGASNIEMI, M.; NIEMELÄ, M.; HERNESNIEMI, J.; JÄÄSKELÄINEN, J. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. **Stroke**, v. 35, n.10, p. 2287-2293, 2004.

46. GREENHILL, N.S.; STEHBENS, W.E. Scanning electron microscopic investigation of the afferent arteries of experimental femoral arteriovenous fistulae in rabbits. **Pathology**, v. 19, n. 1, p. 22-27, 1987.

47. SCANARINI, M.; MINGRINO, S.; GIORDANO, R.; BARONI, A. Histological and ultrastructural study of intracranial saccular aneurysmal wall. **Acta Neurochirurgica (Wien)**, v. 43, n. 3-4, p. 171-182, 1978.

48. STEHBENS, W.E. Histopathological of cerebral aneurysms. **Archives of Neurology**, v. 8, p. 272-285, 1963.

49. CHALOUHI, N.; ALI, M. S.; JABBOUR, P. M.; TJOUMAKARIS, S. I.; GONZALEZ, L. F.; ROSENWASSER, R. H.; KOCH, W. J.; DUMONT, A. S. Biology of intracranial aneurysms: Role of inflammation. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 32, n. 9, p. 1659-1676, 2012.

50. SONG, Y.; LIU, P.; LI, Z.; SHI, Y.; HUANG, J.; LI, S.; LIU, Y.; ZHANG, Z.; WANG, Y.; ZHU, W.; YANG, G. Y. The effect of myosin light chain kinase on the occurence and development of intracranial aneurysm. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p. 416, 2018.

51. HEGEDÜS, K. Ectasia of the basilar artery with special reference to possible pathogenesis. **Surgical Neurology**, v. 24, n. 4, p. 463-469, 1985.

52. NAKATOMI, H.; SEGAWA, H.; KURATA, A.; SHIOKAWA, Y.; NAGATA, K.; KAMIYAMA, H.; UEKI, K.; KIRINO, T. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: insight on the mechanism of growth. **Stroke**, v. 31, n. 4, p. 896-900, 2000.

53. HIRSCH, C. S.; ROESSMANN, U. Arterial dysplasia with ruptured basilar artery aneurrysm: report of a case. **Human Pathology** v. 6, n. 6, p. 749-758, 1975.

54. MIZUTANI, T.; MIKI, Y.; KOJIMA, H.; SUZUKI, H. Proposed classification of nonatherosclerotic cerebral fusiform and dissecting aneurysms. **Neurosurgery**, v. 45, n.2, p. 253-259, 1999.

55. MIZUTANI, T.; ARUGA, T.; KIRINO, T.; MIKI, Y.; SAITO, I.; TSUCHIDA, T. Recurrent subarachnoid hemorrhage from untreated ruptured vertebrobasilar dissecting aneurysms. **Neurosurgery**, v. 36, n. 5, p. 905-911, 1995.

56. PASSERO, S. G.; ROSSI, S. Natural history of vertebrobasilar dolichoectasia. **Neurology**, v. 70, n. 1, p. 66-72, 2008.

57. FLEMMING, K. D.; WIEBERS, D. O.; BROWN JR, R. D.; HUSTON 3RD, J.; MCCELLAND, R. L.; CHRISTIANSON, T. J. The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms. **Cerebrovascular Disease**, v. 20, n.4, p. 270-279, 2005.

58. HARA, M.; YAMAMOTO, I. Introduction to symposium: intracranial dissecting aneurysms. **Neurophatology**, v. 20, n. 1, p. 83-84, 2000.

59. MIZUTANI, T.; KOJIMA, H.; ASAMOTO, S.; MIKI, Y. Pathological mechanism and three-dimensional structure of cerebral dissecting aneurysms. **Journal of Neurosurgery**, v. 94, n. 5, p. 712-717, 2001.

60. SASAKI, O.; OGAWA, H.; KOIKE, T.; KOIZUMI, T.; TANAKA, R. A clinicopathological study of dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. **Journal of Neurosurgery**, v. 75, n. 6, p. 874-882, 1991.

61. DAY, A. L.; GAPOSCHKIN, C. G.; YU, C. J.; RIVET, D. J.; DACEY JR, R. G. Spontaneous fusiform middle cerebral artery aneurysms: characteristics and a proposed mechanism of formation. **Journal of Neurosurgery**, v. 99, n. 2, p. 228-240, 2003.

62. DU BOULAY, G. H**.** Some observations on the natural history of intracranial aneurysms. **British Journal of Radiology**, v. 38, n. 454, p. 721-757, 1965.

63. KRINGS, T.; ALVAREZ, H.; REINACHER, P.; OZANNE, A.; BACCIN, C. E.; GANDOLFO, C.; ZHAO, W. Y.; REINGES, M. H.; LASJAUNIAS, P. Growth and rupture mechanism of partially thrombosed aneurysms. **Interventional Neuroradiology**, v. 13, n. 2, p. 117-126, 2007.

64. TENG, M. M.; QADRI, S. M. N.; LUO, C. B.; LIRNG, J. F.; CHEN, S. S.; CHANG, C. Y. MR imaging of giant intracranial aneurysm. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 10, n. 4, p. 460-464, 2003.

65. SCHUBIGER, O.; VALAVANIS, A.; WICHMANN, W. Growth-mechanism of giant intracranial aneurysms; demonstration by CT and MR imaging. **Neuroradiology**, v. 29, n. 3, p. 266-271, 1987.

66. KRINGS, T.; BACCIN, C. E.; ALVAREZ, H.; OZANNE, A.; STRACKE, P.; LASJAUNIAS, P. L**.** Segmental unfused basilar artery with kissing aneurysms: report of three cases and literature review. **Acta Neurochirurgica (Wien***)*, v. 149, n. 6, p. 567-574, 2007.

67. BERENSTEIN, A.; LASJAUNIAS, P.; TERBRUGGE, K. **Surgical Neuroangiography. Clinical and endovascular treatment aspects in adults.** 2. ed. Berlim: Springer, 2004.

68. NAGAHIRO, S.; TAKADA, A.; GOTO, S.; KAI, Y.; USHIO, Y. Thrombosed growing giant aneurysms of the vertebral artery: growth mechanism and management. **Journal of Neurosurgery**, v. 82, n. 5, p. 796-801, 1995.

69. FEIGIN, V. L.; LAWES, C. M.; BENNETT, D. A.; BARKER-COLLO, S. L.; PARAG, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **Lancet Neurology**, v. 8, n. 4, p. 355-369, 2009.

70. MACDONALD, R. L.; SCHWEIZER, T. A. Spontaneous subarchnoid hemorrhage. **Lancet**, v. 389, n. 10069, p.655-666, 2017.

71. FUJII, M.; YAN, J.; ROLLAND, W. B.; SOEJIMA, Y.; CANER, B.; ZHANG, J. H. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. **Translational Stroke Research**, v. 4, n. 4, p. 432-46, 2013.

72. MATZ, P. G.; FUJIMURA, M.; LEWEN, A.; MORITA-FUJIMURA, Y.; CHAN, P. H. Increased cytochrome c-mediated DNA fragmentation and cell death in manganese-superoxide dismutase-deficient mice after exposure to subarachnoid hemolystase. **Stroke**. 2001;32(2):506-515.

73. MACDONALD, R. L. Delayed neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage reseach. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 1, p. 44-58, 2014.

74. CHEN, S.; LI, Q.; WU, H.; KRAFT, P. R.; WANG, Z.; ZHANG, J. H. The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs. **Biomed Research International**, v. 2014, p. 858496, 2014.

75. DUCROS, A.; BOUSSER, M. G. Thunderclap headache. **British Medical Journal**, v. 346, p. e8557, 2013.

76. PERRY, J.J.; STIELL, I.G.; SIVILOTTI, M. L.; BULLARD, M. J.; HOHL, C. M.; SUTHERLAND, J.; ÉMOND, M.; WOESTER, A.; LEE, J. S.; MACKEY, D.; PAULS, M.; LESIUK, H.; SYMINGTON, C.; WELLS, G. A. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. **Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 12, p.1248-1255, 2013.

77. KOWALSKI, R. G.; CLAASSEN, J.; KREITER, K. T.; BATES, J. E.; OSTAPKOVICH, N. D.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. **Journal of the American Medical Association**, v. 291, n. 7, p. 866-869, 2004.

78. PERRY, J. J.; STIELL, I. G.; SIVILOTTI, M. L.; BULLARD, M. J.; EMOND, M.; SYMINGTON, C.; SUTHERLAND, J.; WORSTER, A.; LEE, J. S.; EISENHAUER, M. A.; MORTENSEN, M.; MACKEY, D.; PAULS, M.; LESIUK, H.; WELLS, G. A. Sensitivity of computed tomography performed within six

hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study. **British Medical Journal**, v. 343, p. d4277, 2011.

79. KAUFFMANN T J, HUSTON 3RD, J.; MANDREKAR, J. N.; SCHLECK, C. D.; THIELEN, K. R.; KALLMES, D. F.; Complications of diagnostic cerebral angiography: evaliation of 19,826 consecutive patients. **Radiology**, v. 243, n. 3, p. 812-819, 2007.

80. NIEUWKAMP, D. J.; SETZ, I. E.; ALGRA, A.; LINN, F. H.; DE ROOIJ, N. K.; RINKEL, G. J. Changes in case fatility of aneurysmal subaracnnoid hemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. **Lancet Neurology**, v. 8, n. 7, p. 635-642, 2009.

81. LOVELOCK, C. E.; RINKEL, G. J.; ROTHWELL, P. M. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: a population-based study and systematic review. **Neurology**, v. 74, n. 19, p. 1494-1501, 2010.

82. JAJA, B. N.; CUSIMANO, M. D.; ETMINAN, N.; HANGGI, D.; HASAN, D.; ILODIGWE, D.; LANTIGUA, H.; LE ROUX, P.; LO, B.; LOUFFAT-OLIVARES, A.; MAYER, S.; MOLYNEUX, A.; QUINN, A.; SCHWEIZER, T. A.; SCHENK, T.; SPEARS, J.; TODD, M.; TORNER, J.; VERGOUWEN, M. D.; WONG, G. K.; SINGH, J.; MACDONALD, R. L. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage:a systematic review. **Neurocritical Care**, v. 18, n. 1, p. 141-153, 2013.

83. AL-KHINDI, T.; MACDONALD, R. L.; SCHWEIZER, T. A. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarchnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 41, n. 8, p. e519-536, 2010.

84. RINKEL, G. J.; ALGRA, A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **Lancet Neurology**, v. 10, n. 4, p. 349-356, 2011.

85. HUHTAKANGAS, J.; LEHTO, H.; SEPPÄ, K.; KIVISAARI, R.; NIEMELÄ, M.; HERNESNIEMI, J.; LEHECKA, M. Long-term excess mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: patients with multiple aneurysms at risk. **Stroke**, v. 46, n. 7, p. 1813-1818, 2015.

86. D'SOUZA, S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 27, n. 3, p. 222-240, 2015.

87. PIEROT, L.; COGNARD, C.; ANXIOMAT, R.; ROCOLFI, F. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: factors affecting midterm quality anatomic results: analysis in a prospective, multicenter series of patients (CLARITY). **American Journal of Neuroradiology**, v. 33, n. 8, p. 1475-1480, 2012.

88. PIEROT, L.; SPELLE, L.; VITRY, F. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach. Results of the ATENA study. **Stroke**, v. 39, n. 9, p. 2497-2504, 2008.

89. BRINJIKJI, W.; RABINSTEIN, A. A.; NASR, D. M.; LANZINO, G.; KALLMES, D. G.; CLOFT, H. J. Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United Stated, 2001-2008. **American Journal of Neuroradiology**, v. 32, n. 6, p. 1071-1075, 2011.

90. COLBY, G. P.; LIN, L. M.; PAUL, A. R.; HUANG, J.; TAMARGO, R. J.; COON, A. L. Cost comparison of endovascular treatment of anterior circulation aneurysms with the Pipeline embolization device and stent-assisted coiling. **Neurosurgery**, v. 71, n. 5, p. 944-950. 2012.

91. MCDOUGALL, C. G.; SPETZLER, R. F.; ZABRAMSKI, J. M.; PARTOVI, S.; HILLS, N.; NAKAJI. P.; ALBUQUERQUE, F. C. The Barrow ruptured aneurysm trial. **Journal of Neurosurgery**, v. 116, n. 1, p. 135-144, 2012.

92. GUGLIELMI, G. History of Endovascular Endosaccular Oclcusion of Brain Aneurysms: 1965-1990. **Interventional Neuroradiology**, v. 13, n. 3, p. 217-224, 2007.

93. MONIZ, E. Cerebral angiography with thorotrast. **Archives of NeurPsychiatry** 1933;29(6):1318-1323.

94. GREITZ, T. Sven-Ivar Seldinger. **American Journal of Neuroradiology**. V. 20, n. 6, p. 1180-1181, 1999.

95. LUESSENHOP, A. J.; VELASQUEZ, A. C. Observations on the tolerance of the intracranial arteries to catheterization. **Journal of Neurosurgery**, v. 21, p. 85-91, 1964.

96. HOROWITZ, M. B.; LEVY, E.; KASS, A.; PURDY, P. D. Endovascular therapy for intracranial aneurysms: a historical and present status review. **Surgical Neurology**, v. 57, n. 3, p. 147-159, 2002.

97. ALKSNE, J. F.; FINGERHUT, A. G. Magnetically controlled metallic thrombosis of intracranial aneurysms: a preliminary report. **Bulletin of the Los Angeles Neurological Society**, v. 30, n. 3, p. 153-155, 1965.

98. FREI, F. H.; DRILLER, J.; NEUFELD, N. H. The POD and its applications. **Medical Research Engineering**, v. 5, p. 11-18, 1966.

99. Yodh SB, Pierce NT, Weggel RJ, Montgomery DB. A new magnet system for intravascular navigation. **Medical and Biological Engineering**, v. 6, n. 2, p. 143-147, 1968.

100. MULLAN, S.; BECKMAN, F.; VAILATI, G.; KARASICK, J.; DOBBEN, G**.** An experimental approach to the problem of cerebral aneurysms. **Journal of Neurosurgery**. V. 21, p. 838-845, 1964.

101. MULLAN, S.; RAIMONDI, A. J.; DOBBEN, G.; VAILATI, G.; HEKMATPANAH, J. Electrically induced thrombosis in intracranial aneurysms. **Journal of Neurosurgery**, v. 22, n. 6, p. 539-547, 1965.

102. SERBINENKO, F. A. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. **Journal of Neurosurgery**, v. 41, n. 2, p. 125-145, 1974.

103. CARES, H. L.; HALE, J. R.; MONTGOMERY, D. B.; RICHTER, H. A.; SWEET, W. H. Laboratory experience with a magnetically intravascular catheter system. **Journal of Neurosurgery**, v. 38, v. 2, p. 145-154, 1973.

104. DEBRUN, G.; LACOUR, P.; CARON, J. P.; HURTH, M.; COMOY, J.; KERAVEL, Y. Inflatable and release balloon technique experimentation in dog - application in man. **Neuroradiology**, v. 9, n. 5, 267-271, 1975.

105. HILAL, S. K.; KHANDJI, A.; SOLOMON, R. W. Obliteration of intracranial aneurysms with pre-shaped highly thrombogenic coils. **Radiology**, v. 173, p. 250-257, 1989.

106. DOWD, C. F.; HALBACH, V. V.; HIGASHIDA, R. T.; BARNWELL, S. L.; HIESHIMA, G. B. Endovascular coil embolization of unusual posterior inferior cerebellar artery aneurysms. **Neurosurgery**, v. 27, n. 6, p. 954-961, 1990.

107. GUTERMAN, L. R.; HOPKINS, L. N. Endovascular treatment of cerebral aneurysms. Diagnosis and treatment. **Clinical Neurosurgery**, v. 40, p. 56-83, 1993.

108. HIGASHIDA, R. T.; HALBACH, V. V.; DOWD, D. F.; BARNWELL, S. L.; HIESHIMA, G. B. Interventional neurovascular treatment of a giant intracranial aneurysms using platinum microcoils. **Surgical Neurology**, v. 35, n. 1, p. 64-68, 1991.

109. GUGLIELMI, G.; VIÑUELA, F.; SEPETKA, I.; MACELLARI, V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: electrochemical basis, technique and experimental results. **Journal of Neurosurgery**, v. 75, n. 1, p.1-7, 1991.

110. RAYMOND, J.; ROY, D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. **Neurosurgery**, v. 41, n. 6, p. 1235-1246, 1997.

111. ZUBILLAGA, A,.; GUGLIELMI, G.; VIÑUELA, F.; DUCKWILER, G. R**.** Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with eletrically detachable coils: correlation of aneurysmal neck size and treatment results. **American Journal of Neuroradiology** v. 15, n. 5, p. 815-820, 1994.

112. PIOTIN, M.; SPELLE, L.; MOUNAYER, C.; REZENDE, M. T. S.; ABUD, D. G.; SANTOS, R. V.; MORET, J. Intracranial aneurysms: Treatment with Bare Platinum Coils - aneurysm packing, complex coils, and angiographic recurrence. **Radiology**, v. 243, n. 2, p. 500-508, 2007.

113. MORET, J.; COGNARD, C.; WEILL, A.; CASTAINGS, L.; REY, A. The "remodelling technique" in the treatment of wide neck intracranial aneurysms.

Angiographic results and clinical follow-up in 56 cases. **Interventional Neuroradiology**, v. 3, n. 1, p. 21-35, 1997.

114. MERICLE, R. A.; WAKHLOO, A. K.; RODRIGUEZ, R.; GUTERMAN, L. R.; HOPKINS, L. N. Temporary balloon protection as an adjunct to endovascular coiling of wide-neck cerebral aneurysms: technical note. **Neurosurgery**, v. 41, n. 4, p. 975-978, 1997.

115. SANDERS, W. P.; BURQUE, T. H.; MEHTA, B. A. Embolization of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils augmented by microballoons. **American Journal of Neuroradiology**, v. 19, n. 5, p. 917-920, 1998.

116. HIGASHIDA, R. T.; SMITH, W.; GRESS, D.; URWIN, D.; DOWD, C. F.; BALOUSEK, P. A.; HALBACH, V. V. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery: case report and review of the literature. **Journal of Neurosurgery**, v. 87, n. 6, p. 944-949,1 997.

117. MINE, B.; BONNET, T.; SUAREZ, J. C. V; IOSIF, C.; LUBICZ, B. Comparison of stents used for endovascular treatment of intracranial aneurysms. **Expert Review of Medical Devices**, v. 15, n. 11, p. 793-805, 2018.

118. RAYMOND, J.; GUILBERT, F.; WEILL, A.; GEORGANOS, S. A.; JURAVSKY, L.; LAMBERT, A.; LAMOUREUX, J.; CHAGNON, M.; ROY, D**.** Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aenurysms with detachable coils. **Stroke**, v. 34, n. 6, p. 1398-1403, 2003.

119. SHAKUR, S. F.; ALARAJ, A.; ELIAS, N. M.; OSAMA, M.; CHARBEL, F. T. Hemodynamic characteristics associated with cerebral aneurysm formation in patients with carotid occluison. **Journal of Neurosurgery**, v. 130, n. 3, 917-922, 2018.

120. VAN DER SCHAAF, I.C.; BRILSTRA, E. H.; BUSKENS, E. H.; RINKEL, G. J. Endovascular treatment of aenurysms in the cavernous sinus: a systematic review on balloon occlusion of the parent vessel and embolization with coils. **Stroke**, v. 33, n. 1, p. 313-318, 2002.

121. PIOTIN, M.; BLANC, R.; SPELLE, L.; MOUNAYER, C.; PIANTINO, R.; SCHMIDT, P. J; MORET, J. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. **Stroke**, v. 41, n. 1, p. 110-115, 2010.

122. ROSZELLE, B. N.; NAIR, P.; GONZALEZ, L. F.; BABIKER, M. H.; RYAN, J.; FRAKES, D. Comparison among different high porosity stent configurations: hemodynamic effects of treatment in alarge cererbal aneurysm. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 136, n. 2.; 1-9, 2014.

123. CHO, S. H.; JO, W.I.; JO, Y. E.; KU, K.; H.; PARK, J. C.; LEE, D. H**.** Bench-top comparison of physical properties of 4 commercially-available self-expanding intracranial stents. **Neurointervention**, v. 12, n. 1, p. 31-39, 2017.

124. KONO, K; TERADA, T. Hemodynamics of 8 different configurations of stenting for bifurcation aneurysms. **American Journal of Neuroradiology**, v. 34, n. 10, p. 1980-1986, 2013.

125. GAO, B.; BAHAROGLU, M. I.; COHEN, A. D.; MALEK, A. M. Stent-assisted coiling of intracranial bifurcation aneurysms leads to immediate and delayed intracranial vascular angle remodeling. **American Journal of Neuroradiology**, v. 33, n. 4, p. 649-654, 2012.

126. FIORELLA, D.; ALBUQUERQUE, F. C.; DESHMUKH, V. R.; WOO, H. H.; RASMUSSEN, P. A.; MASARYK, T. J.; MCDOUGALL, C. G. Endovascular reconstruction with the neuroform stent as monotherapy for the treatment of uncoilable intradural pseudoaneurysms. **Neurosurgery**, v. 59, n. 2, p. 291-300, 2006.

127. KIM, Y. W; PARK, I. S; BAIK, M. W; JO, K. W**.** Endovascular treatment of blood-blister aneurysms using multiple sef-expanding stents. **Journal of Korean Neurosurgical Society** v. 49, n. 2, p. 116-119, 2011.

128. ZANG, Y.; WANG, C.; ZHANG, Y.; DING, Y.; WANG, Y.; WANG, X.; WANG, Z. Long-term follow-up study of cases after endovascular treatment for vertebrobasilar dissecting aneurysms. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 137, p. 121-131, 2015.

129. CHUNG, J.; KIM, B. M.; LIM, Y. C. Five overlapping enterprise stents in the internal carotid artery-to-midle cerebral artery to treat ruptured blood blister-like aneurysm. **Neurological Sciences**, v. 34, n. 8, p. 1485-1487, 2013.

130. D'URSO, P. I.; LANZINNO, G.; CLOFT, H. J.; KALLMES, D. F. FLow diversion for intracranial aneurysms: a review. **Stroke**, v. 42, n. 8, p. 2363-2368, 2011.

131. DMYTRIW, A. A.; PHAN, K.; MOORE, J. M.; PEREIRA, V. M.; KRINGS, T.; THOMAS, A. J. On flow diversion: the changing landscape of intracerebral aneurysm management. **American Journal of Neuroradiology**, v. 40, n. 4, p. 591-600, 2019.

132. FARGEN, K. M; HOH, B. L. Flow diversion technologies in evolution: a review of the first two generations of flow diversion devices. **World Neurosurgery**, v. 84, n. 2, 254-256, 2015.

133. PIEROT, L. Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: where are we? **Journal of Neuroradiology**, v. 38, n. 1, p. 40-46, 2011.

134. RAJAH, G.; NARAYANAN, S.; CASTILLA, L. R. Update on flow diverters for the endovascular management of cerebral aneurysms. **Neurosurgical Focus**, v. 42, n. 6, p. E2, 2017.

135. WALCOTT, B. P.; STAPLETON, C J.; CHOUDHRI, O.; PATEL, A. B. Flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. **Journal fo the American Medical Academy Neurology**, v. 73, n. 8, p. 1002-1008, 2016.

136. WONG, G. K.; KWAN, M, C.; NG, R. Y; YU, S. C.; POON, W. S. Flow diverters for the treatment of intracranial aneurysms: current status and ongoing clinical trial. **Journal of Clinical Neuroscience** v. 18, n. 6, p. 737-740, 2011.

137. BRASILIENSE, L. B.; HANEL, R. A. Pipeline embolization device: lessons learned after 1000 aneurysms. **World Neurosurgery**, v. 82, n. 3-4, p. 248-250, 2014.

138. CHALOUHI, N.; TJOUMAKARIS, S.; PHILIPS, J. L.; STARKE, R. M.; HASAB, D.; WU, C.; ZANATY, M.; KUNG, D.; GONZALEZ, L. F.; ROSENWASSER, R.; JABBOUR, P. A single Pipeline Embolization Device is sufficient for treatment of intracranial aneurysms. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 8, p. 1562-1566, 2014.

139. CHALOUHI, N.; TJOOUMAKARIS, S.; STARKE, R. M.; GONZALEZ, L. F.; RANDAZZO, C.; HASAN, D.; MEMAHON, J. F.; SINGHAL, S.; MOUKARZEL, L. A.; DUMONT, A. S.; ROSENWASSER, R.; JABBOUR, P. Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms. **Stroke**, v. 44, n. 8, p. 2150-2154, 2013.

140. CHIU, A. H.; CHEUNG. A. K.; WENDEROTH, J. D.; DE VILLIERS, L.; RICE, H.; PHATOUROS, C. C.; SINGH, T. P.; PHILIPS, T. J.; MCAULIFFE, W. Long-term follow-up results followinf elective treatment of unruptured intracranial aneurysms with the Pipeline Embolization Device. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 9, p. 1728-1734, 2015.

141. CHITALE, R.; GONZALEZ, L. F.; DUMONT, A. S.; TJOUMAKARIS, S.; ROSENWASSER, R.; CHALOUHI, N.; GORDON, D.; JABBOUR, P. Single center experience with Pipeline stent: feasibility, technique, and complications. **Neurosurgery**, v. 71, n. 3, p. 944-950, 2012.

142. FIORELLA, D.; LYLYK, P.; SZIKORA, I.; KELLY, M. E.; ALBUQUERQUE, F. C.; MCDOUGALL, C. G.; NELSON, P. K. Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline Embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. **Journal of Neurointerventional Surgery**, v.1, n. 1, p. 56-65, 2009.

143. FISHER, S.; VAJD, Z.; PEREZ, M. A.; SCHMID, E.; HOPF, N.; BÄZNER, H.; HENKES, H. Pipeline Embolization Device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial anueyrsms and dissections. **Neuroradiology**, v. 54, n. 4, p. 369-382, 2012.

144. JABBOUR, P.; CHALOUHI, N.; TJOUMAKARIS, S.; GONZALEZ, L. F.; DUMONT, A. S.; RANDAZZO, C.; STARKE, R. M.; HASAN, D.; CHITALE, R.; SINGHAL, S.; MOUKARZEL, L. A.; ROSENWASSER, R. The Pipeline

Embolization Device: learning curve and predictors of complications and aneurysm obliteration. **Neurosurgery**, v. 73, n. 1, p. 113-120, 2013.

145. KHAN, P.; SIDDIQUI, A. H.; VESNEDAROGLU, E.; LIEBMAN, K. M.; BINNING, M. J.; DUMONT, T. M.; OGILVY, C. S.; GAUGHEN, J. R.; MOCCO, J.; VELAT, G. J.; RINGER, A. J.; WELCH, B. G.; HOROWITZ, M. B.; SNYDER, K. V.; HOPKINS, L. N.; LEVY, E. I. Early postmarket results after treatment of intracranial aneurysms with the Pipeline Embolization Device: a US multicenter experience. **Neurosurgery**, v. 71, n. 6, p. 1080-1088, 2012.

146. KHUN, A.L.; HOU, S. Y.; PERRAS, M.; BROOKS, C.; GOUNIS, M. J.; WAKHLOO, A. K.; PURI, A. S. Flow diverter stents for unruptured saccular anterior circulation perforating artery aneurysms: safety, efficacy, and short-term follow-up. **Journal of Neurointerventional Surgery**, v. 7, n. 9, p. 634-640, 2015.

147. LEUNG, G. K.; TSANG, A. C.; LUI, W, M. Pipeline Embolization Device for intracranial aneurysm: a systematic review. **Clinical Neuroradiology**, v. 22, n. 4, p. 295-303, 2012.

148. LYLYK, P.; MIRANDA, C.; CERATTO, R.; FERRARIO, A.; SCRIVANO, E.; LUNA, H. R.; BEREZ, A. L.; TRAN, Q.; NELSON, P. K.; FIORELLA, D. Curative endovascular recosntruction of cerebral aneurysms with the Pipeline Embolization Device: the Buenos Aires experience. **Neurosurgery**, v. 64, n. 4, p. 632-642, 2009.

149. MCAULIFFE, W.; WYCOCO, V.; RICE, H.; PHATOUROS, C.; SINGH, T. J.; WENDEROTH, J. Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the Pipeline Embolization Device. **American Journal of Neuroradiology**, v. 33, n. 1, p. 164-170, 2012.

150. MCDONALD, R. J.; MCDONALD, J. S.; KALLMES, D. F.; LANZINO, G.; CLOFT, H. J. Periprocedural safety of Pipeline therapy for unruptured cerebral aneurysms: analysis of 279 patients in a multihospital database. **Interventional Neuroradiology**, v. 21, n. 1, p. 6-10, 2015.

151. O'KELLY, C. J.; SPEARS, J.; CHOW, M.; WONG, J.; BOULTON, M.; WEIL, A.; WILLINSKI, R. A.; KELLY, M.; MAROTTA, T. R. Canadian experience with the Pipeline Embolization Device for repair of unruptured intracranial aneurysms. **American Journal of Neuroradiology**, v. 34, n. 2, p. 381-387, 2013.

152. PARK, M. S.; NANASZKO, M.; SANBORN, M. R.; MOON, K.; ALBUQUERQUE, F. C.; MCDOUGALL, C. G**.** Re-treatment rates after treatment with the Pipeline Embolization Device alone versus Pipeline and coil embolization of cerebral aneurysms: a single center experience. **Journal of Neurosurgery**, v. 125, n. 1, p. 137-144, 2015.

153. PETR, O.; BRINJIKJI, W.; CLOFT, H.; KALLMES, D. F.; LANZINO, G. Current trends and results of endovascular treatment of unruptured intracranial

aneurysms at a single center institution in the flow-diverter era. **American Journal of Neuroradiology**, v. 37, n. 6, p. 1106-1113, 2016.

154. SAATCI, I.; YAVUZ, K.; OZER, C.; GEYIK, S.; CEKIRGE, H. S Treatment of intracranial aneurysms using the Pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. **American Journal of Neuroradiology**, v. 33, n. 6, p. 1436-1446, 2012.

155. SZIKORA, I; BERENTEI, Z; KULCSAR, Z.; MAROSFOI, M.; VAJDA, Z.S.; LE, W.; BEREZ, A.; NELSON, P. K. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapeste experience with the Pipeline Embolization Device. **American Journal Neuroradiology**, v. 31. n. 6, 1139-1147, 2010.

156. TSE, M.M.; YAN, B.; DOWLING, R. J.; MITCHELL, P.J. Current status of Pipeline Embolization Device in the treatment of intracranial aneurysms: a review. **World Neurosurgery**, v. 80, n. 6, p. 829-835, 2013.

157. YU, S. C.; KWOK, C. K.; CHENG, P. W.; CHAN, K. Y.; LA, S. S.; LUI, W. M.; LEUNG, K. M.; LEE, R.; CHENG, H. K.; CHEUNG, Y. L.; CHAN, C. M.; WONG, G. K.; HUI, J. W.; TAN, C. B.; POON, W. L.; PANG, K. Y.; WONG, A. K.; FUNG, K. H. Intracranial aneurysms: midterm outcome of Pipeline Embolization Device - a prospective study in 143 patients with 178 aneurysms. **Radiology**, v. 265, n. 3, 893-901, 2012.

158. ZANATY, M.; CHALOUHI, N.; TJOUMAKARIS, S. I.; ROSENWASSER, R. H.; GONZALEZ, L. F.; JABBOUR, P. Flow-diversion panacea or poison? **Frontiers in Neurology**, v. 5, p. 21, 2014.

159. KALLMES, D. F.; DING, Y. H.; DAI, D.; KADIRVEL, R.; LEWIS, D. A.; CLOFT, H. J. A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. **Stroke**, v. 38, n. 8, p. 2346-2352, 2007.

160. SHAPIRO, M.; BECSKE, T.; NELSON, P. K. Learning from failure: persistence of aneurysms following Pipeline embolization. **Journal of Neurosurgery**, v. 126, n. 2, p. 578-585, 2017.

161. NELSON, P. K.; LYLYK, P.; SZIKORA, I.; WETZEL, S. G.; WANKE, I.; FIORELLA, D. The Pipeline Embolization Device for the intracranial treatment of aneurysms trial. **American Journal of Neuroradiology**, v. 32, n. 1. p. 34-40, 2011.

162. BECSKE, T.; KALLMES, D. F.; SAATCI, I.; MCDOUGALL, C. G.; SZIKORA, I.; LANZINO, G.; MORAN, C. J.; WOO, H. H.; LOPES, D. K.; BEREZ, A. L.; CHER, D. J.; SIDDIQUI, A. H.; LEVY, E. I.; ALBUQUERQUE, F. C.; FIORELLA, D. J.; BERENTEI, Z.; MAROSFOI. M.; CEKIRGE. S. H.; NELSON, P. K. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clincal trial. **Radiology**, v. 267, n. 3, p. 858-868, 2013.

163. BECSKE, T.; BRINJIKJI, W.; POTTS, M. B.; KALLMES, D. F SHAPIRO M, MORAN CJ, LEVY EI, MCDOUGALL CG, SZIKORA I, LANZINO G, WOO HH, LOPES DK, SIDDIQUI AH, ALBUQUERQUE FC, FIORELLA DJ, SAATCI I, CEKIRGE SH, BEREZ AL, CHER DJ, BERENTEI Z, MAROSFOI M, NELSON PK. Long-term clinical and angiography outcomes following Pipeline Embolization Device treatment of complex internal carotid aneurysms: five-year results of the Pipeline for uncoilable or failed aneurysms trial. **Neurosurgery**, v. 80, n. 1, p. 40-48., 2017.

164. KALLMES, D. F.; HANEL, R.; LOPES, D.; BOCARDI, E.; BONAFÉ, A.; CEKIRGE, S.; FIORELLA, D.; JABBOUR, P.; LEVY, E.; MCDOUGALL, C.; SIDDIQUI, A.; SZIKKORA, I.; WOO, H.; ALBUQUERQUE, F.; BOZORGCHAMI, H.; DASHTI, S. R.; ALMANDOZ, J. D.; KELLY, M. E.; TURNER 4TH, R.; WOODWARD, B. K.; BRINJIKJI, W.; LANZINO, G.; LYLYK, P. International retrospective study of the Pipeline Embolization Device: a muticenter aneurysm treatment study. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 1, p. 108-115, 2015.

165. KALLMES, D. F.; BRINJIKJI, W.; BOCCARDI, E.; CICERI, E.; DIAZ, O.; TAWK, R.; WOO, H.; JABBOUR, P.; ALBUQUERQUE, F.; CHAPOT, R.; BONAFE, A.; DASHTI, S. R.; DELGADO, J. E.; GIVEN 2ND, I. C.; KELLY, M. E.; CROSS 3RD, D. T.; DUCKWILER, G.; RAZACK, N.; POWERS, C. J.; FISCHER, S.; LOPES, D.; HARRIGAN, M. R.; HUDDLE, D.; TURNER 4TH, R.; ZAIDAT, O. O.; DEFREYNE, L.; PEREIRA, V. M.; CEKIRGE. S.; FIORELLA. D.; HANEL, R. A.; LYLYK, P.; MCDOUGALL, C.; SIDDIQUI, A.; SZIKORA, I.; LEVY, E. Aneurysm study of Pipeline in an observational registry (ASPIRe). **Interventional Neurology**, v. 5, n. 1-2, p. 89-99, 2016.

166. MCDONALD, R. J.; MCDONALD, J. S.; KALLMES, D. F.; LANZINO, G.; CLOFT, H. J. Periprocedural safety of Pipeline therapy for unruptured cerebral aneurysms: analysis of 279 patients in a multihospital database. **Interventional Neuroradiology** v. 21, n. 1, p. 6-10, 2015.

167. BRINJIKJI, W.; CLOFT, H. J.; FIORELLA, D.; LANZINO, G.; KALLMES, D. F. Estimating the proportion of intracranial aneurysms likely to be amenable to treatment with the Pipeline Embolization Device. **Journal of Neurointerventional Neurosurgery.** V. 5, n. 1, p. 45-48, 2013.

168. PISTOCCHI, S.; BLANC, R.; BARTOLINI, B.; PIOTIN, M. Flow diverters at and beyond the level of the circle of Willis for the treatment of intracranial aneurysms. **Stroke** v. 43, n. 4, p. 1031-1038, 2012.

169. CRUZ, J. P.; O'KELLY, C.; KELLY, M.; WONG, J. H.; ALSHAYA, W.; MARTIN, A.; SPEARS, J.; MAROTTA, T. R. Pipeline embolization device in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **American Journal of Neuroradiology**, v. 3, n. 4, p. 271-276, 2013.

170. ADEEB, N.; GRIESSENAUER, C. J.; DMYTRIW, A. A.; SHALLWANI, H.; GUPTA, R.; FOREMAN, P. M.; SHAKIR, H.; MOORE, J.; LIMBUCCI, N.; MANGIAFICO, S.; KUMAR, A.; MICHELOZZI, C.; ZHANG, Y.; PEREIRA, V. M.;

MATOUK, C. C.; HARRIGAN, M. R.; SIDDIQUI, A. H.; LEVY, E. I.; RENIERI, L.; MAROTTA, T.; COGNARD, C. S.; THOMAS, A. J. Risk of branch occlusion and ischemic complications with the Pipeline Embolization Device in the treatment of posterior circulation aneurysms. **American Journal Neuroradiology**, v. 39, p.1303-1309, 2018.

171. YAVUZ, K.; GEYIK, S.; SAATCI, I.; CEKIRGE, H. S. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with flow modification with the use of the Pipeline Embolization Device. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 3, p. 529-535, 2014.

172. IOSIF, C.; MOUNAYER, C.; YAVUZ, K.; SALEME, S.; GEYIK, S.; CEKIRGE, H. S.; SAATCI, I. Middle cerebral artery bifurcation aneurysms treated by extrasaccular flow diverters: midterm angiographic evolution and clinical outcome. **American Journal of Neuroradiology**, v. 38, n. 2, p. 310-316, 2017.

173. PATEL, P. D.; CHALOUHI, N.; ATALLAH, E.; TJOUMAKARIS, S.; HASAN, D.; ZARZOUR, H.; ROSENWASSER, R.; JABBOUR, P. Off-label uses of the Pipeline embolization device: a review of the literature. **Neurosurgicsl Focus**, v. 42, n. 6, p. E4, 2017.

174. TRIVELATO, F. P.; REZENDE, M. T. S.; FONSECA, L. V.; BONADIO, L. E.; ULHÔA, A. C.; ABUD, D. G. Pipeline embolization device for the treatment of a traumatic intracranial aneurysm in a child. **Childs Nervous System**, v. 33, n. 5, p. 869-872, 2017.

175. TRIVELATO, F. P.; ARAÚJO, J. F.; REZENDE, M. T. S.; ULHÔA, A. C. A novel configuration of Pipeline embolization device for internal carotid bifurcation aneurysms: horizontal deployment. **Clinical Neuroradiology**, v. 27, n. 1, p. 57-60, 2017.

176. TRIVELATO, F. P.; WAJNBERG, E.; REZENDE, M. T. S.; ULHÔA, A. C.; PISKE, R. L.; ABUD, T. G.; DE CASTRO-AFONSO, L. H.; ABATH, C. G. C.; NAKIRI, G. S.; ARAUJO, J. F. S.; SILVA, J. L. J.; TOSELLO, R. T.; VANZIN, J. R.; MANZATO, L. B.; BACCIN, C. E.; DA MOTA, B. A.; ABUD, D. G. Safety and efectiveness of the Pipeline Flex Embolization Device with Shiled technology for the treatment of intracranial aneurysms: midterm results from a ulticenter study. **Neurosurgery**. Publicado eletronicamente antes da versão impressa em: 2019 set. 10.

177. TRIVELATO, F. P.; ULHÔA, A. C.; REZENDE, M. T.; AFONSO, L. H. C.; ABUD, D. G. Recurrence of a totally occluded aneurysm after treatment with a Pipeline embolization device. **Journal of Neurointerventional Surgery**, v. 11, n. 9, p. E5, 2019.

178. KAN, P.; DUCKWORTH, E.; PURI, A.; VELAT, G.; WAKHLOO, A**.** Treatment failure of fetal posterior communicanting artery aneurysms with the pipeline embolization device. **Journal of Neurointerventional Surgery**, v. 8, n. 9, p. 945-948, 2016.

179. KHÜN, A. L.; DABUS, G.; KAN, P.; WAKHLOO, A. K.; PURI, A. S. Flow-diverter stents for endovascular management of non-fetal posterior communicating artery aneurysms- analysis on aneurysm occlusion, vessel patency, and patient outcome. **Interventional Neuroradiology**, v. 24, n. 4, p. 363-374, 2018.

180. TSANG, A. C.; FUNG, A. M.; TSANG, F. C.; LEUNG, G. K.; LEE, R.; LUI, W. M. Failure of flow diverter treatment of intracranial aneurysms related to the fetal-type posterior communicating artery. **Neurointervention**, v. 10, n. 2, p. 60-66, 2015.

181. ROY, A. K.; HOWARD, B. M.; HAUSSEN, D. C.; OSBURN, J. W.; HALANI, S. H.; SKUKALEK, S. L.; TONG, F.; NOGUEIRA, R. G.; DION, J. E.; CAWLEY, C. M.; GROSSBERG, J. A. Reduced efficacy of the Pipeline embolization device in the treatment of posterior communicating region aneurysms with fetal posterior cerebral artery configuration. **Neurosurgery**, v. 82, n. 5, p. 695-700, 2018.

182. WALLACE, A. N.; KAYAN, Y.; AUSTIN, M. J.; ALMANDOZ, J. E. D.; KAMRAN, M.; CROSS 3RD, D. T.; MORAN, C. J.; OSBURN, J. W.; KANSAGRA, A. P. Pipeline embolization of posterior communicating artery aneurysms associated with a fetal origin posterior cerebral artery. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 160, p. 83-87, 2017.

183. ZANATY, M.; CHALOUHI, N.; STARKE, R. M.; JABBOUR, P.; RYKEN, K. O.; BULSARA, K. R.; HASAN, D. Failure of the Pipeline embolization device in posterior communicating artery aneurysms associated with a fetal posterior cerebral artery. **Case Reports in Vascular Medicine**, v. 2016, p. 4691275, 2016.

184. BENDER, M. T.; COLBY, G. P.; LIN, L. M.; JIANG. B.; WESTBROEK, E. M.; XU, R.; CAMPOS, J. K.; HUANG, J.; TAMARGO, R. J.; COON, A. L. Predictors of cerebral aneurysm persistence and occlusion after flow diversion: a single-intitution series of 445 cases with angiographic follow-up. **Journal of Neurosurgery**, v. 130, n. 1, p. 259-267, 2018.

185. KAN, P.; SRINVASAN, V. M.; MBABULKE, N.; TAWK. R. G.; BAN, V. S.; WELCH, B. G.; MOKIN, M.; MITCHELL, B. D.; PURI, A.; BINNING, M. J.; DUCKWORTH, E. Aneurysms with persistent patency after treatment with the Pipeline embolization device. **Journal of Neurosurgery**, v. 126, n. 6, p. 1894-1898, 2017.

186. MOSHAYEDI, H.; OMOFOYE, O. A.; YAP, E.; OYEKUNLE, T. O.; ADAMS, D. M. S.; SOLANDER, S. Y. Factors affecting the obliteration rate if intracranial aneurysms treated with a single Pipeline embolziation device. **World Neurosurgery**, v. 104, p. 205-212, 2017.

187. ZETCHI, M. A.; DMYTRIW, A. A.; CHU, A. H.; DRAKE, B. J.; ALIZADEH, N. V.; BHARATHA, A.; KULKARNI, A. V.; MAROTTA, T. R. Entry remmants in

flow-diverted aneurysms: does branch geometry influence aneurysm closure? **Interventional Neuroradiology**, v. 24, p. 624-630, 2018.

188. ADEEB, N.; MOORE, J. M.; WIRTZ, M.; GRIESSENAUER, C. J.; FOREMAN, P. M.; SHALLWANI. H.; GUPTA, R.; DMYTRIW, A. A.; LANGROUDI, R. M.; ALTURKI, A.; HARRIGAN, M. R.; SIDDIQUI, A. H.; LEVY, E. I.; THOMAS, A. J.; OGILVY, C. S. Predictors of incomplete occlusion following Pipeline embolization fo intracranial aneurysms: is it less effective in older patients? **American Journal of Neuroradiology**, v. 38, n. 12, p. 2295-2300, 2017.

189. BRASILIENSE, L. B. C.; SALINAS, P. A.; MILLER, D. A.; TAWK, R. G.; SAUVAGEAU, E. A.; HANEL, R. A. Analysis of predictors and probability of aneurysm occlusion in the ICA after treatment with Pipeline embolization device. **World Neurosurgery**, v. 107, n. 641-648, 2017.

190. DAOU, B.; ATALLAH, E.; CHALOUHI, N.; STARKE, RM.; OLIVER, J.; MONTANO, M.; JABBOUR, P.; ROSENWASSEUR, R. H.; TJOUMAKARIS, S. I. Aneurysms with persistent filling after failed treatment with the Pipeline embolization device. **Journal of Neurosurgery.** Publicado eletronicamente antes da versão impressa em: 2018 abr. 1.

191. JOU, L. D.; MITCHELL, B. D.; SHALTONI, H. M.; MAWAD, M. E. Effect of structural remodeling (retraction and recoil) of the Pipeline embolization device on aneurysm occlusion rate. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 9, p. 1771-1778, 2014.

192. ROUCHAUD, A.; RAMANA, C.; BRINJIKJI, W.; DING, Y. H.; DAI, D.; GUNDERSON, T.; CEBRAL, T.; KALLMES, D. F.; KADIRVEL, R. Wall apposition is a key factor for aneurysm occlusion after flow diversion: a histologic evaluation in 41 rabbits. **American Jorunal of Neuroradiology**, v. 7, n. 11, p. 2087-2091, 2013.

193. SHAPIRO, M.; RAZ, E.; BECSKE, T.; NELSON, P. K. Variable porosity of the Pipeline embolization device in straight and curved vessels: a guide for optimal deployment strategy. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 4, p. 727-733, 2014.

194. OUARED, R.; LARRABIDE, I.; BRINA, O.; BOUILLOT, P.; ERCEG, G.; YILMAZ, H.; LOVBLAD, K. O.; PEREIRA, V. M. Computational fluid dynamics analysis of flow reduction by flow-unspecific hemodynamics change perspective. **Journal of Neurointerventional Surgery**, v. 8, p. 1288-1293, 2016.

195. PEREIRA, V. M.; BRINA, O.; DELATTRE, B. M.; OUARED, R.; BOUILLOT, P.; ERCEG, G.; SCHALLER, K.; LOVBLAD, K. O.; VARGAS, M. I. Assessment of intra-aneurysmal flow modification after flow diverter stent placement with four-dimensional flow MRi: a feasibility study. **Journal of Neurointerventional Surgery**, v. 7, n. 120, p. 913-919, 2014.

196. BING, F.; DARSAUT, T. E.; SALAZKIN, I.; MAKOYEVA, A.; GEVRY, G.; RAYMOND, J. Stents and flow diverters in the treatment of aneurysms: device

deformation in vivo may alter porosity and impact efficacy. **Neuroradiology**, v. 55, n. 1, p. :85-92, 2013.

197. MAKOYEVA, A.; BING, F.; DARSAUT, T. E.; SALAZKSIN, I.; RAYMOND, J. The varying porosity of braided self-expanding stents and flow diverters: an experimental study. **American Journal Neuroradiology**, v. 34, n. 3, p. 596-602, 2013.

198. SHAPIRO, M.; RAZ, E.; BECSKE, T.; NELSON, P. K**.** Building multidevice Pipeline constructs of favorable metal coverage: a practical guide. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 8, p. 1556-1561, 2014.

199. LIN, N.; BROUILLARD, A. M.; KRISHNA, C.; MOKIN, M.; NATARAJAN, S. K.; SONIG, A.; SNYDER, K. V.; LEVY, E. I.; SIDIQQUI, A. H. Use of coils in conjunction with the pipeline embolization device for the treatment of intracranial aneurysms. **Neurosurgery**, v. 76, n. 2, p. 142-149, 2015.

200. SWEID, A.; ATALLAH, E.; HERIAL, N.; SAAD, H.; MOUCHTOURIS, N.; BARROS, G.; GOOCH, M. R.; TJOUMAKARIS, S.; ZARZOUR, H.; HASAN, D.; CHALOUHI, N.; ROSENWASSER, R. H.; JABBOUR P. Pipeline-assisted coiling versus pipeline in flow diversion treatment of intracranial aneurysms. **J Clin Neuroscience**, v. 58, p. 20-24, 2018.

201. POCOCK, S. J. **Clinical trials: a practical approach.** 1. ed. Nova Iorque: Wiley, 1983.

202. AGRESTI, A.; KATERI, M. **Categorical data analysis.** 2. ed. Berlim: Springer, 2011.

203. HOLLANDER, M.; WOLFE, D. A.; CHICKEN, E. **Nonparametric statistical methods***.* 3. ed. Nova Iorque: Wiley, 2013.

204. LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, v. 73, n. 1, p. 13-22, 1986.

205. MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized linear models**. 2. ed. Boca Raton: Chapman $ Hall/CRC, 1989.

206. EFROYMSON, M. A. Multiple regression analysis. **Mathematical methods for digital computers**, v. 1, p. 191-203, 1960.

207. KALLMES, D. F.; BRINJIKJI, W.; CEKIRGE, S.; FIORELLA, D.; HANEL, R. A.; JABBOUR, P. Safety and Efficacy of the Pipeline embolization device for the treatment of intracranial aneurysms: a pooled analysis of 3 large studies. **Journal of Neurosurgery**, v. 127, n. 4, p. 775-780, 2017.

208. BECSKE, T.; POTTS, M. B.; SHAPIRO, M.; KALLMES, D. F.; BRINJIKJI, W.; SAATCI, I.; MCDOUGALL, C. G.; SZIKORA, G.; LANZINO, G.; MORAN, C. J.; WOO, H. H.; LOPES, D. K.; BEREZ, A. L.; CHER, D. J.; SIDDIQUI, A. H.; LEVY, E. I.; ALBUQUERQUE, F. C.; FIORELLA, D. J.; BERENTEI, Z.; MAROSFÖI,

M.; CEKIRGE, S. H.; NELSON, P. K. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: 3-year follow=up results. **Journal of Neurosurgery**, v. 127, n. 1, p. 81-88, 2017.

209. GRIESSENAUER, C. J.; OGILVY, C. S.; FOREMAN PM, CHUA MH, HARRIGAN MR, STAPLETON CJ. Pipeline Embolization Device for small paraophtalmic artery aneurysms with enphasis on the anatomical relationship of ophthalmic artery origin. **Journal of Neurosurgery**, v. 125, n. 6, p. 1352-1359, 2016.

210. TRIVELATO, F. T.; REZENDE, M. T. S.; ULHÔA, A. C.; AFONSO, L. H. C.; NAKIRI, G. S.; ABUD, D. G. Occlusion rates of intracranial aneurysms treated with the Pipeline embolization device: the role of branches arising from the sac. **Journal of Neurosurgery**. Publicado eletronicamente antes da versão impressa em: 2018 abr. 1.

211. BRINJIKJI, W.; LANZINO, G.; CLOFT, H. J.; SIDDIQUI, A. H.; BOCCARDI, E.; CEKIRGE, S.; FIORELLA, D.; HANEL, R.; JABBOUR, P.; LEVY, E.; LOPES, D.; LYLYK, P.; SZIKORA, I.; KALLMES, D. F**.** Risks factors for ischemic complications following Pipeline Embolization Device treatment of intracranial aneurysms: results from the IntrePED study. **American Journal of Neuroradiology**, v. 37, n. 9, p. 1673-1678, 2016.

212. GRISSENAUER, C. J.; OGILVY. C. S.; ADEEB. N.; DMYTRIW, A. A.; FOREMAN, P. M.; SHALLWANI, H.; LIMBUCCI, N.; MANGIAFICO, S.; KUMAR, A.; MICHELOZZI, C.; KRINGS, T.; PEREIRA, V. M.; MATOUK, C. C.; HARRIGAN, M. R.; SHAKIR, H. J.; SIDDIQUI, A. H.; LEVY, E. I.; RENIERI, L.; MAROTTA, T. R.; COGNARD, C.; THOMAS, A. J. Pipeline embolization of posterior circulation aneurysms: a multicenter study of 131 aneurysms. **Journal of Neurosurgery**, v. 130, n. 3, p. 923-935, 2018.

213. BRINJIKJI, W.; LANZINO, G.; CLOFT, H. J.; SIDDIQUI, A. H.; KALLMES. D. F. Risk factors for hemorrhagic complications followinf Pipeline Embolization Device treatment of intracranial aneurysms: results from the International Retrospective study of the Pipeline Embolization Device. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 12, p. 2308-2313, 2015.

214. SOIZE, S.; FOUSSIER, C.; MANCEAU, P. F.; LITRÉ, C. F.; BACKCHINE, S.; GAWLITZA, M.; PIEROT, L. Comparison of two preventive dual antiplatelet regimens for unruptured intracranial aneurysm embolization with flow diverter/disrupter: a matched-cohort study comparing clopidogrel with ticagrelor. **Journal of Neuroradiology.** Publicado eletronicamente antes da versão impressa em: 2019 fev. 5.

215. SKUKALEK, S. L.; WINKER, A. M.; KANG, J.; DION, J. E.; CAWLEY, C. M.; WEBB, A.; DANNENBAUM, M. J.; SCHUETTE, A. J.; ASBURY, B.; TONG, F. C. Effect of antiplatelet therapy and platelet function testing on hemorrhagic and thrombotic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the Pipeline embolization device: a review and meta-analysis. **Journal of Neurointerventional Surgery**, v. 8, n. 1, p. 58-65, 2016.

216. TAYLOR, L. I.; DICKERSON, J. C.; DAMBRINO, R. J.; KALANI, M. Y. S.; TAUSSKY, P.; WASHINGTON, C. W.; PARK, M. S. Platelet testing in flow diversion: a review of the evidence. **Neurosurgical Focus**, v. 42, n. 6, p. E5, 2017.

217. BRINJIKJI, W.; LANZINO, G.; CLOFT, H. J.; SIDDIQUI, A. H.; HANEL, R. A.; KALLMES, D. F. Platelet testing is associated with worse clinical outcomes for patients treated with the Pipeline Embolization Device. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 11, p. 2090-2095, 2015.

218. TRIVELATO, F. P.; ABUD, D. G.; ULHÔA, A. C.; WAIHRICH, E. S.; ABUD, T. G.; AFONSO, L. H.; NAKIRI, G. S.; DE CASTRO, G. D.; PARENTE, B. S. M.; SILVA, R. S.; MANZATO, L. B.; BOANDIO, L. E.; VIANA, D. C.; VANZIN, J. R.; BACCIN, C. E.; REZENDE, M. T. S. Derivo Embolization Device for the treatment of intracranial aneurysms. A multicenter study of 183 aneurysms. **Stroke**, v. 50, n. 9, p. 2351-2358, 2019.

219. PIEROT, L.; COGNARD, C.; RICOLFI, F.; ANXIONNAT, R.; CLARITY INVESTIGATORS. Mid-term anatomic results after endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils and Matrix coils: analysis of the CLARITY series. **American Journal of Neuroradiology**, v. 33, n. 3, p. 469-173, 2012.

220. JOHNSTON, S. C.; DOWD, C. F.; HIGASHIDA, R. T.; LAWTON, M. T.; DUCKWILER, G. R.; GRESS, D. R. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms. The cerebral aneurysms reruptured after treatment (CARAT) study. **Stroke**, v. 39, n. 1, p. 120-125, 2008.

8 ANEXOS A

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da Pesquisa: "Avaliação das taxas de oclusão de aneurismas intracranianos tratados com dispositivo direcionador de fluxo – a interferência dos ramos que se originam do interior do aneurisma."

Nome do (a) Pesquisador (a): Dr. Felipe Padovani Trivelato
Contato: (31) 99105-7889
Nome do (a) Orientador (a): Prof. Dr. Daniel Giansante Abud
Contato: (16) 99179-1118

1. **Natureza da pesquisa**: o *sra (sr.) está sendo convidada (o) a participar desta pesquisa que tem como finalidade registrar os resultados do tratamento endovascular dos aneurismas cerebrais com a utilização de dispositivo direcionador de fluxo. A técnica endovascular permite o tratamento das doenças vasculares cerebrais através da introdução de cateteres (tubos) no interior dos vasos. O uso de dispositivo direcionador de fluxo já se encontra autorizado no Brasil desde 2011. Trata-se de uma estrutura tubular metálica, que é colocada no interior do vaso acometido pelo aneurisma (dilatação na parede do vaso). O objetivo é que tal dispositivo provoque a oclusão progressiva do aneurisma, de forma a reconstruir a parede do vaso. É importante frisar que existem critérios e indicações bem definidos para o tratamento dos aneurismas cerebrais. A técnica de tratamento que será utilizada nesta pesquisa apresenta eficácia e segurança comprovadas. Portanto, o seu caso foi previamente avaliado e considerou-se que o seu aneurisma poderia ser tratado de forma segura com o dispositivo em questão. O objetivo da pesquisa não é saber a segurança do tratamento proposto ou realizado, uma vez que este é sabidamente seguro. Cerca de 80 a 90% dos aneurismas vão ocluir dentro de 1 ano após este tratamento. A pesquisa visa avaliar qual tipo de aneurisma tem maior chance de ocluir após o tratamento. Isto é, contrariamente, quais são os aneurismas mais propensos a não apresentarem oclusão total após 1 ano (cerca de 10 a 20%).*
2. **Participantes da pesquisa**: *Serão avaliados até 284 pacientes portadores de aneurismas intracranianos submetidos a tratamento endovascular através da utilização de dispositivo direcionador de fluxo em dois centros: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP e Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte, Minas Gerais.*

   Serão coletados dados sobre os participantes, como sexo, idade, sintomas apresentados, dados sobre o aneurisma, incluindo o tamanho, sua localização e a relação com os vasos vizinhos, através da análise das imagens angiográficas (por cateterismo) do tratamento. Adicionalmente, serão coletados os dados referentes a evolução clínica e neurológica do participante, assim como das imagens de controle. As avaliações serão realizadas após 6 meses e 1 ano do tratamento. Tais avaliações são rotineiramente indicadas para todos pacientes submetidos a tal tratamento, independentemente da participação na pesquisa. Portanto, o participante não será submetido a nenhum exame adicional em função da participação na pesquisa.

3. **Envolvimento na pesquisa**: *Ao participar deste estudo a sra (sr) permitirá que o pesquisador Felipe Padovani Trivelato colha e analise os dados e resultados de seus exames e de seu tratamento. A sra (sr.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando de qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para a sra (sr.). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa e tirar dúvidas através do telefone do pesquisador do projeto (31 999105-7889 ou 31 3295-1844) e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa (Hospital Felício Rocho – Av. do Contorno 9530, Barro Preto, Belo Horizonte, (31) 3514-7157/ Hospital das Clínicas USP, Campus Universitário S/N, Ribeirão Preto, (16) 3602-2228).*
4. **Riscos e desconforto**: *O tratamento instituído, através do implante de dispositivo direcionador de fluxo seria, independente da participação no estudo, o tratamento de escolha a ser realizado em seu caso. Apesar de todas as informações sobre a identidade do participante serem estritamente confidenciais, existe o risco potencial de quebra do sigilo ou confidencialidade dos dados no caso de análise de dados. Você pode receber contato telefônico para prestar maiores informações sobre o seu estado de saúde e esclarecimentos necessários à pesquisa. Qualquer desconforto apresentado ou dúvidas devem ser imediatamente comunicadas aos pesquisadores e Comitê de Ética.*
5. *Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade*.

   O participante da pesquisa tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país, caso ocorra dano decorrente de participação na pesquisa;
6. **Confidencialidade**: *todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o pesquisador e o orientador terão conhecimento dos dados*. *Entretanto, está garantido ao participante o acesso aos resultados da pesquisa.*
7. **Benefícios**: *Ao participar desta pesquisa a sra (sr.) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre o tratamento dos aneurismas cerebrais, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa trazer benefícios aos futuros pacientes que venham a receber o mesmo tratamento, onde pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.*
8. **Pagamento**: *a sra (sr.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação*. *Portanto, não há qualquer forma de ressarcimento das despesas da participação na pesquisa.*

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem: Confiro que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do participante: _____ Assinatura:_____ Data:_____

Nome do pesquisador: _____ Assinatura:_____ Data:_____

Escalas de avaliação neurológica

Escala de Rankin modificada (mRs)

0 Assintomático

1 Sintomas sem disfunção

2 Disfunção leve; incapaz de realizar todas as suas atividades pré-morbidas, mas independente

3 Disfunção moderada; requer auxilio; mas deambula sem apoio

4 Disfunção moderada a severa; incapaz de deambular sem auxilio

5 Disfunção severa; restrito ao leito; incontinente; necessita de cuidados constantemente

6 Óbito

Escala de AVC do National Institutes of Health (NIHSS)

N I H
ESCALA
DE · AVC

INSTRUÇÕES DE PONTUAÇÃO

Execute os itens da escala de AVC pela ordem correcta. Registe a sua avaliação em cada categoria após cada exame da subescala. Não volte atrás para alterar pontuações. Siga as instruções fornecidas para cada uma das técnicas de exame. As pontuações devem reflectir o que o doente consegue fazer e não aquilo que o clínico pensa que ele seja capaz de fazer. Deve registar as respostas enquanto administra a escala e fazê-lo de forma célere. Excepto quando indicado, o doente não deve ser encorajado (i.e., várias tentativas para que o doente faça um esforço especial).

Instruções	Definição da escala	Pontuação
1a. Nível de Consciência: O examinador deve escolher uma resposta, mesmo que a avaliação completa seja prejudicada por obstáculos como curativo ou tubo orotraqueal, barreiras de linguagem ou traumatismo. Um 3 é dado apenas se o paciente não fizer nenhum movimento em resposta à estimulação dolorosa, para além de respostas reflexas.	0 = Acordado; responde correctamente. 1 = Sonolento, mas acorda com um pequeno estímulo, obedece, responde ou reage. 2 = Estuporoso; acorda com estímulo forte, requer estimulação repetida ou dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados). 3 = Comatoso; apenas respostas reflexas motoras ou autonómicas, ou sem qualquer tipo de resposta.	_____
1b. NDC Questões: O paciente é questionado sobre o mês e idade. A resposta deve ser correta – não se valorizam respostas aproximadas. Pacientes com afasia ou estupor que não compreendam as perguntas têm 2. Pacientes incapazes de falar por tubo ou traumatismo orotraqueal, disartria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não secundário a afasia receberão 1. É importante considerar apenas a resposta inicial e que o examinador não "ajude" o paciente com dicas verbais ou não verbais.	**0** = Responde a ambas as questões corretamente. **1** = Responde a uma questão corretamente. **2** = Não responde a nenhuma questão corretamente.	_____
1c. NDC Ordens: O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e depois abrir e fechar a mão não parética. Substitua por outro comando de um único passo se as mãos não puderem ser utilizadas. Devemos valorizar uma tentativa inequívoca, ainda que não completada devido à fraqueza muscular. Se o paciente não responde à ordem, a tarefa deve ser demonstrada usando gestos e o resultado registado. Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico devem ser dadas ordens simples adequadas. Pontue só a primeira tentativa.	**0** = Realiza ambas as tarefas corretamente. **1** = Realiza uma tarefa corretamente. **2** = Não realiza nenhuma tarefa corretamente.	_____
2. Melhor Olhar Conjugado: Teste apenas os movimentos oculares horizontais. Os movimentos oculares voluntários ou reflexos (oculocefálico) são pontuados, mas a prova calórica não é avaliada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que é revertido pela atividade voluntária ou reflexa, a pontuação será 1. Se o paciente tem uma parésia de nervo periférico isolada (NC III, IV ou VI), pontue 1. O olhar é testado em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ou curativo ocular, cegueira pré-existente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos e a escolha feita pelo examinador. Estabelecer contacto visual e mover-se perto do paciente de um lado para outro pode esclarecer a presença de paralisia do olhar conjugado.	**0** = Normal. **1** = Paralisia parcial do olhar conjugado. Esta pontuação é dada quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar conjugado. **2** = Desvio forçado ou parésia total do olhar conjugado não revertidos pela manobra oculocefálica.	_____

N I H
ESCALA
DE · AVC

INSTRUÇÕES DE PONTUAÇÃO

3. Campos visuais: Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente pode ser encorajado, mas basta identificar olhando para o lado em que mexem os dedos para ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante são avaliados. Pontue 1 apenas se houver uma assimetria clara, incluindo quadrantanópsia. Se o paciente é cego por qualquer causa, pontue 3. A estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder a questão 11.	**0** = Sem défices campimétricos. **1** = Hemianopsia parcial. **2** = Hemianopsia completa. **3** = Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).	____
4. Parésia Facial: Pergunte ou use gestos para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou levantar as sobrancelhas e fechar com força os olhos. Pontue a simetria da contracção facial em resposta ao estímulo doloroso nos pacientes pouco responsivos ou que não compreendam. Na presença de traumatismo, tubo orotraqueal, adesivos ou outra barreira física que possam esconder a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.	**0** = Movimentos normais simétricos. **1** = Paralisia facial minor (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso). **2** = Paralisia facial central evidente (paralisia facial inferior total ou quase total). **3** = Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior de um lado da face).	____
5. Membros Superiores: O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços, palmas para baixo, a 90º se sentado ou a 45º se posição supina. Pontue-se a queda do braço quando esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando no braço não-parético. Apenas no caso de amputação ou anquilose do ombro o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.	0 = Sem queda; mantém o braço a 90º (ou 45º) por um período de 10 segundos. 1 = Queda parcial antes de completar o período de 10 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; o braço acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 10 segundos, mas não de forma imediata. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; o braço cai logo; pousado, o membro faz algum movimento. **4** = Nenhum movimento. **NT** = Amputação ou anquilose, explique:_____ **5a. Membro Superior esquerdo** **5b. Membro Superior direito**	____
6. Membros Inferiores: A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30º. Teste sempre na posição supina. Pontue-se a queda da perna quando esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando na perna não-parética. Apenas no caso de amputação ou anquilose da anca o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.	0 = Sem queda; mantém a perna a 30º por um período de 5 segundos. 1 = Queda parcial antes de completar o período de 5 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; a perna acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 5 segundos, mas não de forma imediata. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; a perna	

N I H
ESCALA
DE · AVC

INSTRUÇÕES DE PONTUAÇÃO

	cai logo; pousado, o membro faz algum movimento. **4** = Nenhum movimento. **NT** = Amputação ou anquilose, explique:_____ **5a. Membro Inferior Esquerdo** **5b. Membro Inferior Direito**	_____
7. Ataxia de membros: Este item procura evidência de lesão cerebelosa unilateral. Teste com os olhos abertos. No caso de défice de campo visual, assegure-se que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes dedo-nariz e calcanhar-joelho são realizados em ambos os lados e a ataxia é valorizada, apenas, se for desproporcional em relação à fraqueza muscular. A ataxia é considerada ausente no doente com perturbação da compreensão ou plégico. Apenas no caso de amputação ou anquilose o item pode ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha. No caso de cegueira, peça para tocar com o dedo no nariz a partir da posição de braço estendido.	**0** = Ausente. **1** = Presente em 1 membro. **2** = Presente em 2 membros. **NT** = Amputação ou anquilose, explique:_____	_____
8. Sensibilidade: Avalie a sensibilidade ou mímica facial à picada de alfinete ou a resposta de retirada ao estímulo doloroso em paciente obnubilado ou afásico. Só a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é pontuada. Teste tantas as partes do corpo – membros superiores (excepto mãos), inferiores (excepto pés), tronco e face – quantas as necessárias para avaliar com precisão uma perda hemissensitiva. Pontue com 2 só se uma perda grave ou total da sensibilidade puder ser claramente demonstrada. Deste modo, doentes estuporosos ou afásicos irão ser pontuados possivelmente com 1 ou 0. O doente com AVC do tronco cerebral com perda de sensibilidade bilateral é pontuado com 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, pontue 2. Pacientes em coma (item 1a=3) são pontuados arbitrariamente com 2 neste item.	**0** = Normal; sem perda de sensibilidade. **1** = Perda de sensibilidade leve a moderada; o doente sente menos a picada , ou há uma perda da sensibilidade dolorosa à picada , mas o paciente sente a tocar. **2** = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.	_____
9. Melhor linguagem: Durante a pontuação dos itens precedentes obterá muita informação acerca da capacidade de compreensão. Pede-se ao doente para descrever o que está a acontecer na imagem em anexo, para nomear objectos num cartão de nomeação anexo e para ler uma lista de frases em anexo. A compreensão é julgada a partir destas respostas, assim como as referentes às ordens dadas no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interferir com os testes, peça ao doente para identificar objetos colocados na mão, repetir frases e produzir discurso. O paciente entubado deve escrever as respostas. O doente em coma (1a=3) será pontuado arbitrariamente com 3. O examinador deve escolher a pontuação no doente com estupor ou pouco colaborante, mas a pontuação de 3 está reservada a doentes em mutismo e que não cumpram nenhuma ordem simples.	**0** = Sem afasia; normal. 1 = Afasia leve a moderada; perda óbvia de alguma fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das ideias expressas ou formas de expressão. Contudo, o discurso e/ou compreensão reduzidos dificultam ou impossibilitam a conversação sobre o material fornecido. Por exemplo, na conversa sobre o material fornecido, o examinador consegue identificar figuras ou itens da lista de nomeação a partir da resposta do paciente. 2 = Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; necessidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do	

N I H
ESCALA
DE · AVC

INSTRUÇÕES DE PONTUAÇÃO

	examinador. A quantidade de informação que pode ser trocada é limitada; o examinador assume a maior parte da comunicação; o examinador não consegue identificar itens do material fornecido a partir da resposta do paciente. **3 = Mutismo**, afasia global; sem discurso ou compreensão verbal minimamente úteis.	_____
10. Disartria: Se acredita que o doente consegue, pede-se para ler ou repetir as palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser pontuada. Este item é considerado não testável (NT) apenas se o doente estiver entubado ou tiver outras barreiras físicas que impeçam o discurso. Não diga ao paciente a razão pela qual está a ser testado.	**0** = Normal. **1** = Disartria leve a moderada; doente com voz arrastada pelo menos nalgumas palavras, e na pior das hipóteses pode ser entendido com alguma dificuldade. 2 = Disartria grave; voz do doente é tão arrastada que chega a ser ininteligível, na ausência ou desproporcionalmente a disfasia, ou tem mutismo ou anartria. **NT** = Entubado ou outra barreira física; explique_____	_____
11. Extinção e Desatenção, antiga negligência. A informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o doente tem perda visual grave, que impede o teste da estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, a pontuação é normal. Se o doente tem afasia, mas parece identificar ambos os lados, é pontuado como normal. A presença de negligência visuoespacial ou anosagnosia contribuem também para a evidência de anormalidade. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.	**0** = Nenhuma anormalidade. **1** = Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais. **2** = Profunda hemidesatenção ou hemidesatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta apenas para um lado do espaço.	_____

9 ANEXOS B

Artigo principal

Artigo publicado na Journal of Neurosurgery (FI = 4.130) em 2018.

JNS

CLINICAL ARTICLE

Occlusion rates of intracranial aneurysms treated with the Pipeline embolization device: the role of branches arising from the sac

Felipe Padovani Trivelato, MD,[1] Marco Túlio Salles Rezende, MD,[1] Alexandre Cordeiro Ulhôa, MD,[1] Luis Henrique de Castro-Afonso, MD, PhD,[2] Guilherme Seizem Nakiri, MD,[2] and Daniel Giansante Abud, PhD[2]

[1]Division of Interventional Neuroradiology, Felício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Minas Gerais; and [2]Division of Interventional Neuroradiology, Hospital das Clínicas, Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

OBJECTIVE The aim of this study was to compare the clinical and angiographic outcomes of intracranial aneurysms with and without branches arising from the sac after Pipeline embolization device (PED) treatment.

METHODS This retrospective 2-center comparative study included 116 patients with 157 aneurysms that were treated with PEDs. Aneurysms were divided into 2 groups: one group had branches arising from the sac and the other group did not. Study end points included total aneurysm occlusion assessed by angiography at 6 and 12 months, death or stroke, technical complications, in-stent stenosis, patency of covered branches, and transient ischemia.

RESULTS One hundred fifty-one aneurysms (96%) were located in the internal carotid artery. A branch arising from the sac was observed in 26 aneurysms. Complete occlusion was found in 120 of 156 aneurysms at 6 months (76.92% [95% CI 69.71%–82.84%]) and in 136 of 155 aneurysms at 12 months (87.74% [95% CI 81.28%–92.27%]). Total occlusion was more frequently observed in the group without a branch arising from the sac (84% vs 40% at 6 months, $p < 0.001$; 93.10% vs 60% at 1 year, $p < 0.001$). There were 4 (3.45% [95% CI 1.11%–9.12%]) cases of death or major stroke. Amaurosis fugax occurred in 3 patients. One patient experienced worsening of mass effect after treatment. No occlusion of branches arising from the aneurysm was observed. In-stent stenosis greater than 50% was observed in 1 case.

CONCLUSIONS Aneurysms treated with PEDs are less likely to be totally occluded if they have a branch arising from the sac than are aneurysms without these branches.

https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2017.10.JNS172175

KEYWORDS aneurysm; embolization; endovascular; vascular disorders

Several studies, including the International Subarachnoid Aneurysm Trial,[14] the Barrow Ruptured Aneurysm Trial,[23] and the California unruptured aneurysm database,[8] have provided strong evidence that endovascular treatment has equipoise with, and in appropriately selected patients may be superior to, neurosurgical clipping.[4] Therefore, over time, coiling has become the first-line treatment for ruptured and unruptured aneurysms.[6,8,14,23,26]

However, a limitation of endovascular treatment rapidly became obvious in large to giant, wide-necked, dissecting, and fusiform aneurysms.[3,19] In such scenarios, the development of flow diverter devices was groundbreaking in the treatment of intracranial aneurysms. Their safety and efficacy have been demonstrated in several trials.[10,13] Therefore, an increasing number of aneurysms are being managed using this approach. It is estimated that 47% of aneurysms (and 90% of internal carotid artery aneurysms) would likely be amenable to treatment with flow diverters.[4]

Although the Pipeline embolization device (PED, Medtronic) is highly efficient in promoting durable aneurysm occlusion, close to one-fifth of the intracranial aneurysms treated with the PED will not become occluded, and information on predictors of flow diverter failure is lacking.[17,21,25]

ABBREVIATIONS AChA = anterior choroidal artery; mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; PCoA = posterior communicating artery; PED = Pipeline embolization device.

SUBMITTED August 30, 2017. **ACCEPTED** October 7, 2017.
INCLUDE WHEN CITING Published online April 6, 2018; DOI: 10.3171/2017.10.JNS172175.

©AANS 2018, except where prohibited by US copyright law

Small, noncomparative studies suggest that the incorporation of a branch vessel into the aneurysm fundus could potentially contribute to unsuccessful treatment with flow diverters;[7,21,25] however, the analyses of these studies have very weak statistical power.

We evaluated a consecutive series of intracranial aneurysms treated with PEDs and compared the occlusion rates between aneurysms harboring branches arising from the sac and those without these branches. Additionally, we tried to identify potential predictors of treatment outcomes for cerebral aneurysms, with a particular focus on the anatomical characteristics related to the failure of flow diverters.

Methods

Study Design

This was an observational, retrospective, 2-center study conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the Declaration of Good Clinical Practice and was approved by the ethics review board of both institutions. Signed informed consent was obtained.

Inclusion criteria were as follows: 1) saccular or fusiform intracranial aneurysms; 2) untreated aneurysms or recurrent aneurysms after previous treatment; 3) unruptured aneurysms; 4) sidewall aneurysms; and 5) aneurysms treated with the PED. Exclusion criteria were as follows: 1) ruptured aneurysms; 2) bifurcation aneurysms; and 3) presence of a preexisting laser-cut stent. Between November 2011 and June 2016, 157 unruptured intracranial aneurysms in 116 patients were treated with flow diverters at 2 centers (Felício Rocho Hospital and University of São Paulo).

Primary End Point

The primary outcome of the study was total occlusion of the aneurysm after treatment with PEDs, assessed by catheter angiography at 6 months and 12 months. Complete occlusion was defined as complete aneurysm obliteration, including the neck.

Secondary End Points

The secondary safety outcome was death or stroke within 1 year after treatment. Technical complications, in-stent stenosis, patency of covered branches, and transient ischemia, including retinal ischemia, were also evaluated.

Endovascular Procedure

Patients were asked to take clopidogrel (75 mg) and aspirin (100 mg) for 5 days prior to the treatment, and for 6 months afterward. At least 100 mg daily oral aspirin was then given for another 6 months. No antiplatelet function testing was used. Heparin was given in an initial bolus of 5000 U and adjusted to achieve and maintain an activated clotting time between 250 and 300 seconds. Heparin reversal was not performed at the end of the procedure. The PED was the only flow diverter used.

Data Collection

All data from both centers were collected prospectively. Preoperative data included age, sex, clinical presentation, modified Rankin Scale (mRS) score, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, aneurysm location, position of the aneurysm in relation to the angulation of the parent artery, previous treatment, aneurysm size (diameter, neck, and dome/neck ratio), and the presence of an artery arising from the sac. Operative data included treated aneurysms, the size of the flow diverter, balloon angioplasty, technical complications, thromboembolic complications, and side branches covered by the flow diverter. Postoperative evaluation included immediate occlusion rate, neurological complications, in-stent stenosis, patency of the covered side branches, device migration, mRS score, NIHSS score, and occlusion rate.

Radiological follow-up included 3 digital subtraction angiography sessions: immediately after the procedure, after 6 months, and after 1 year. Images were analyzed by an independent neuroradiologist with experience in flow diverter treatment. Clinical follow-up included a neurological consultation with an independent neurologist before the procedure and then 30 days, 6 months, and 1 year after the procedure.

Statistical Analysis

Aneurysms were divided into 2 groups: those with a branch arising from the aneurysm sac and those without a branch arising from the sac. The results in both groups were compared.

Continuous variables are presented as the mean ± SD and range, and categorical variables are presented as numbers and percentages. In descriptive analyses, comparison between groups (with and without branches arising from the aneurysms) was performed using the Mann-Whitney test for categorical variables and Fisher's exact test for continuous variables.

Regarding the comparison between groups, the generalized equations estimating method was used. Marginal logistic regression was performed to assess the occlusion rates at 6 months and 1 year after treatment for both groups.

Additionally, to evaluate the correlation between the 7 variables (presence of a branch arising from the sac, age, number of flow diverters deployed, aneurysm location, aneurysm diameter, neck size, and dome/neck ratio) and 3 outcomes (total occlusion, mRS score < 3, and complications), the generalized equations estimating method was used and was applied to the univariate and multivariate marginal logistic regression models. R version 3.2.4 software (Institute for Statistics and Mathematics) was used; $p < 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

Patient Demographics

Among 116 patients, 71 (61.2%) were asymptomatic, 32 (27.6%) presented with headache, and 13 (11.2%) presented with symptoms due to mass effect. Sixteen (10.2%) aneurysms had been treated previously, 4 with clipping and 12 with coil treatment. There were 104 female patients (89.7%) and 12 male patients, with a mean age of 51.9 ±

12.8 years (median 54 years, range 12–79 years). The mRS score was 0 in 99 patients, 1 in 8 patients, 2 in 6 patients, 3 in 2 patients, and 5 in 1 patient before PED treatment.

Aneurysm Characteristics

There were 150 (95.5%) saccular aneurysms and 7 (4.5%) fusiform aneurysms. Nine aneurysms were located in the posterior circulation. A branch arising from the sac was observed in 26 aneurysms: the ophthalmic artery in 16, the posterior communicating artery (PCoA) in 4, the anterior choroidal artery (AChA) in 3, the anterior inferior cerebellar artery in 1, the posterior inferior cerebellar artery in 1, and a lenticulostriate artery from the middle cerebral artery in 1. In 131 aneurysms, branches were not present. The characteristics for both groups are shown in Table 1. A statistically significant difference between the groups was found for the dome/neck ratio. In both groups, the most frequent localization was paraophthalmic. In the group without branches, the second most frequent localization was cavernous, while in the group with branches, the second most common localization was in the communicating segment.

Treatment Characteristics

The procedure was successfully accomplished in all patients. Two patients underwent 2 procedures because of bilateral aneurysms. A total of 152 aneurysms were treated with 1 PED, and 5 aneurysms were treated with 2 PEDs (Table 2). Balloon angioplasty was used in 30 of 118 procedures to achieve good wall apposition. Concomitant coil placement at the time of the PED procedure was performed in 9 aneurysms.

Primary End Point

Complete occlusion was observed in 120 of 156 aneurysms at 6 months (76.92% [95% CI 69.71%–82.84%]) and in 136 of 155 aneurysms at 12 months (87.74% [95% CI 81.28%–92.27%]) (Table 3). Two patients were lost to follow-up. Total angiographic occlusion was more frequently observed in aneurysms without a branch arising from the sac (Figs. 1 and 2). After 1 year, the branches associated with occlusion failure were the ophthalmic artery in 7 cases, the PCoA in 1 case, and the AChA in 1 case. Even considering total occlusion and near-total occlusion as a unique group, the difference between groups remained statistically significant. Excluding the cases in which the PCoA was the branch arising from the sac, the results are the same.

Univariate analysis demonstrated that total occlusion was associated with the absence of branches arising from the aneurysm (Table 3). Multivariate analysis confirmed these findings and revealed that the diameter of the an-

TABLE 1. Characteristics of groups

Variable	Overall	Group		p Value
		w/o Branch (n = 131)	w/ Branch (n = 26)	
Sex*				0.060
Female	104 (89.66)	86 (92.50)	18 (78.30)	
Male	12 (10.34)	7 (7.50)	5 (21.70)	
Localization				0.644
Anterior	148 (94.27)	124 (94.70)	24 (92.30)	
Posterior	9 (5.73)	7 (5.30)	2 (7.70)	
Topography				0.010
Cavernous	25 (15.92)	25 (19.08)	0 (0.00)	
Paraophthalmic	96 (61.15)	80 (61.07)	16 (61.54)	
Communicating	21 (13.38)	14 (10.68)	7 (26.92)	
Other	15 (9.55)	12 (11.45)	3 (11.54)	
Angulation				0.105
Straight	29 (18.74)	22 (16.80)	7 (26.90)	
Convexity	112 (71.34)	93 (71.00)	19 (73.10)	
Concavity	16 (10.19)	16 (12.20)	0 (0)	
Side				0.118
Rt	66 (42.86)	52 (40.00)	14 (58.30)	
Lt	88 (57.14)	78 (60.00)	10 (41.70)	
Mean age in yrs	51.89 ± 12.80	52.50 ± 1.32	49.44 ± 2.69	0.346
Mean diameter in mm	7.97 ± 6.06	8.04 ± 0.53	7.64 ± 1.26	0.897
Mean neck size in mm	4.87 ± 3.06	4.71 ± 0.24	5.67 ± 0.82	0.218
Mean dome/neck ratio	1.60 ± 0.74	1.67 ± 0.07	1.29 ± 0.07	0.019
Stroke/death	2/2 (3.45)	2/1 (2.59)	0/1 (0.86)	>0.99

Values are presented as the number of aneurysms (%) unless stated otherwise. Mean values are presented as the mean ± SD.
* Percentages are based on the number of patients.

TABLE 2. Treatment characteristics

Variable	Overall	Group		p Value
		w/o Branch	w/ Branch	
No. of PEDs/aneurysm				0.032
1	152 (96.82)	129 (98.50)	23 (88.50)	
>1	5 (3.18)	2 (1.50)	3 (11.50)	
Balloon angioplasty*				0.803
No	88 (74.58)	67 (72.83)	20 (76.92)	
Yes	30 (25.42)	25 (27.17)	6 (23.07)	
Coils also placed				>0.99
No	148 (94.27)	123 (93.90)	25 (96.20)	
Yes	9 (5.73)	8 (6.10)	1 (3.80)	

Values are presented as the number of aneurysms (%) unless stated otherwise.
* In 118 procedures.

eurysm impacted negatively on the total occlusion rate (Table 4).

Secondary End Points

Four (3.45% [95% CI 1.11%–9.12%]) deaths or major stroke occurred in 1 year. There were 2 major strokes: embolic ischemia to the occipital cortex in a patient who underwent basilar artery aneurysm treatment and ischemia of a perforating vessel in a patient who underwent treatment of an aneurysm at the M_1 segment. Two deaths occurred: one patient had a giant fusiform basilar aneurysm, and the other had a partially thrombosed basilar aneurysm. No intracranial bleeding from an aneurysm or bleeding not related to the aneurysm occurred. Amaurosis fugax occurred in 3 patients during the 1st year. One patient harboring a giant, cavernous aneurysm experienced transitory worsening of mass effect after treatment. No occlusion of branches arising from the aneurysm was observed. In-stent stenosis greater than 50% was observed in 1 case.

We observed 1 thrombotic complication inside the flow diverter, which was treated with abciximab without ischemic consequences. In 2 patients harboring internal carotid artery aneurysms, dissection occurred during the navigation of the distal access catheter, but the patients were asymptomatic.

Discussion

The PED has emerged as an important tool for the treatment of complex intracranial aneurysms. It is the most widely used flow diverter in interventional neuroradiology.[2,4,5,9,10,13,15,16,24] The device gained FDA approval for use in adults with giant and large aneurysms between the petrous and superior hypophyseal segments of the internal carotid artery, but smaller and morphologically less complex aneurysms are increasingly treated with PEDs.[1,2] Thus, in an increasing number of cerebrovascular centers, the PED has become a first-line option for unruptured sidewall cerebral aneurysms.[4]

Compared with traditional embolization techniques, flow diverters have proved to be more efficient and at least as safe as traditional embolization techniques.[1–3,5] Endoluminal flow diversion has been shown in clinical studies to achieve high rates of aneurysm occlusion.[3,4,6,13,15,16,24,26]

A pooled analysis of 3 large studies revealed that complete occlusion rates after PED treatment were 75.0%, 85.5%, and 93.4% at 6 months, 1 year, and 3 years, respectively. However, approximately 10%–20% of treated aneurysms will not be occluded.[10] Moreover, current knowledge about flow diversion does not allow for reliable predictions about occlusion probability in a given aneurysm.

Several factors and mechanisms have been described

TABLE 3. Angiographic outcome

Variable	Overall	Group			p Value
		w/o Branch	w/ Branch		
6 mos					<0.001
Complete occlusion	120 (76.92)	110 (84.00)	10	40.00	
Residual filling	36 (23.08)	21 (16.00)	15	60.00	
12 mos					<0.001
Complete occlusion	136 (87.74)	121 (93.10)	15	60.00	
Residual filling	19 (12.26)	9 (6.90)	10	40.00	
12 mos					0.003
Total/near-total occlusion	144 (92.91)	125 (96.20)	19	76.00	
Partial occlusion/no occlusion	11 (7.09)	5 (3.80)	6	24.00	
12 mos					<0.001
Total occlusion	133	121	13*		
Residual filling	20	9	8*		
Group†	OR (95% CI)				<0.001
w/ branch	Ref				
w/o branch	5.35 (2.12–13.53)				

* Excluding PCoA aneurysms.
† Univariate analyses for total occlusion.

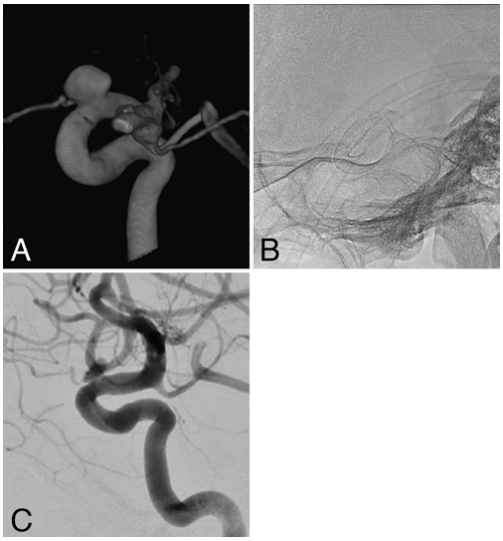


FIG. 1. Incidental finding in a 67-year-old woman. **A:** Lateral 3D catheter angiogram showing a wide-necked internal carotid artery aneurysm. The ophthalmic artery arises from the sac. **B:** Fluoroscopic image demonstrating the PED deployed. **C:** Control angiogram revealing partial occlusion of the aneurysm with a patent ophthalmic artery 1 year after treatment.

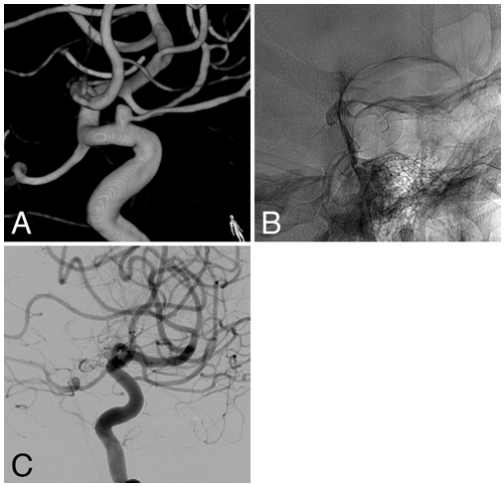


FIG. 2. A 25-year-old woman with a family history of subarachnoid hemorrhage. **A:** Oblique digital subtraction angiography image demonstrating a small internal carotid artery aneurysm, with the ophthalmic artery originating from the sac. **B:** Fluoroscopic image showing the PED implanted. **C:** Control angiography showing complete occlusion of the aneurysm with a remodeled ophthalmic artery 1 year after treatment.

and are potentially responsible for failed occlusion. Predictors of treatment failure include fusiform aneurysm morphology, decreasing dome/neck ratio, the presence of a preexisting laser-cut stent, device malposition, inadequate coverage of the aneurysm neck, and variable porosity of the device in curved vessels.[20–22] In addition to those predictors, the incorporation of a branch vessel into the aneurysm fundus has repeatedly been reported as a potential contributing factor to treatment failure.[7,11,12,21]

In 2015, Kan et al.[11] reported the cases of 4 patients with fetal PCoA aneurysms who underwent treatment with the PED. Aneurysm occlusion failed in all patients, despite the addition of coils in 3 of the cases. The authors emphasized that a fetal posterior cerebral artery is an end vessel with no distal collaterals, and the demand of this large vessel will maintain flow and patency even after placement of a flow diverter because of the pressure gradient across the ostium. They concluded that flow diversion for fetal PCoA aneurysms is ineffective. Tsang et al.[25] also found that this type of aneurysm is associated with a particularly poor occlusion rate. In our series, 1 patient harboring an aneurysm with a fetal PCoA arising from the sac was treated. We decided to place coils in addition to the PED. Control angiography 6 months after treatment demonstrated complete occlusion.

Despite the presence of potential anastomosis with the external carotid artery, the same behavior (i.e., treatment of aneurysms was ineffective) was observed with aneurysms in the ophthalmic artery arising from the sac. The occlusion rate at the last follow-up (mean 11.5 months) was only 50%.[7]

Shapiro et al.[21] reported a series of 19 (21%) aneurysms that remained unoccluded at 12 months. The aneurysms were thought to remain due to branch vessel runoff in 7 of these cases (4 ophthalmic arteries and 3 PCoAs arising from the sac).

Additionally, Kan et al.[12] reported on a cohort of 15 patients with 16 cerebral aneurysms that incorporated an end vessel with no significant collaterals, which were treated with PEDs. The series included 7 PCoA aneurysms, 5 ophthalmic artery aneurysms, 1 superior cerebellar artery aneurysm, 1 anterior inferior cerebellar artery aneurysm,

TABLE 4. Multivariate analysis for total occlusion

Variable	OR	95% CI	p Value
Group			<0.001
w/ branch	Ref	Ref	
w/o branch	7.31	2.70–19.75	
Localization			0.250
Anterior	Ref	Ref	
Posterior	8.44	0.30–235.85	
Topography			
Communicating	Ref	Ref	
Cavernous/other	1.99	0.49–8.11	0.340
Paraophthalmic	0.54	0.22–1.36	0.193
Diameter	0.85	0.73–0.99	0.044

and 2 middle cerebral artery aneurysms. None of the aneurysms achieved significant occlusion at the last follow-up (mean 24 months).

The present series demonstrated a similar result: aneurysms with branches arising from the sac are less likely to totally occlude after 1 year (60.0% vs 93.1%). Considering total and near-total occlusion as a single group, the difference remains statistically significant (76.0% vs 96.2%). A PCoA aneurysm treated with a PED can present with residual filling not only because of the pressure gradient toward the aneurysm created by the branch but also theoretically through retrograde filling of the sac via the posterior circulation. However, even after excluding PCoA aneurysms from the analysis, the difference in occlusion rates remains.

The patency of jailed arteries and perforators arising from normal segments covered by flow diverters is theoretically guaranteed by the pressure gradient toward the vessel. These same physiological processes can contribute to persistent filling of the aneurysm when an artery is incorporated into the sac.

Although the 1-year occlusion rate for aneurysms with a branch arising from the sac was low, 88% (22 of 25) of these aneurysms exhibited partial shrinkage greater than 50%. Angiographic outcomes are surrogate markers for patient outcomes. Moreover, aggressive attempts at complete occlusion may lead to morbidity due to re-treatment.[18,19] The natural history of residual aneurysms after treatment with flow diverters is still poorly known. To improve occlusion rates, the placement of coils in addition to flow diverters to treat aneurysms with branches arising from the sac must be investigated. Another strategy would be the deployment of multiple overlapping devices. However, Shapiro et al.[21] reported 7 aneurysms with branches arising from the sac that failed to be occluded, despite the use of an average of 3 PEDs per case. Therefore, the efficacy of using more than one device to improve the occlusion rate should be better studied.

The major strength of this study is that it is the first to compare occlusion rates of aneurysms with and without an artery arising from the sac that were treated with PEDs. A significant number of patients were involved, and only 2 patients were lost to follow-up.

On the other hand, the major limitations are the retrospective design of the study and the relatively short follow-up period, which may underestimate the efficacy of PEDs in the patients with branches arising from the sac, since one might expect more long-term complete occlusions in this group.

Conclusions

Intracranial aneurysms treated with PEDs are less likely to be totally occluded after 6 months and 1 year if they have a branch arising from the sac than are aneurysms without those branches.

References

1. Becske T, Brinjikji W, Potts MB, Kallmes DF, Shapiro M, Moran CJ, et al: Long-term clinical and angiographic outcomes following Pipeline Embolization Device treatment of complex internal carotid artery aneurysms: five-year results of the Pipeline for uncoilable or failed aneurysms trial. **Neurosurgery 80:**40–48, 2017
2. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, et al: Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. **Radiology 267:**858–868, 2013
3. Becske T, Potts MB, Shapiro M, Kallmes DF, Brinjikji W, Saatci I, et al: Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: 3-year follow-up results. **J Neurosurg 127:**81–88, 2017
4. Brinjikji W, Cloft HJ, Fiorella D, Lanzino G, Kallmes DF: Estimating the proportion of intracranial aneurysms likely to be amenable to treatment with the pipeline embolization device. **J Neurointerv Surg 5:**45–48, 2013
5. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Starke RM, Gonzalez LF, Randazzo C, Hasan D, et al: Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms. **Stroke 44:**2150–2154, 2013
6. Fiorella D, Lylyk P, Szikora I, Kelly ME, Albuquerque FC, McDougall CG, et al: Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. **J Neurointerv Surg 1:**56–65, 2009
7. Griessenauer CJ, Ogilvy CS, Foreman PM, Chua MH, Harrigan MR, Stapleton CJ, et al: Pipeline Embolization Device for small paraophthalmic artery aneurysms with an emphasis on the anatomical relationship of ophthalmic artery origin and aneurysm. **J Neurosurg 125:**1352–1359, 2016
8. Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR: Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. **Stroke 32:**597–605, 2001
9. Kallmes DF, Brinjikji W, Cekirge S, Fiorella D, Hanel RA, Jabbour P, et al: Safety and efficacy of the Pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms: a pooled analysis of 3 large studies. **J Neurosurg 127:**775–780, 2017.
10. Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, Boccardi E, Bonafé A, Cekirge S, et al: International retrospective study of the Pipeline Embolization Device: a multicenter aneurysm treatment study. **AJNR Am J Neuroradiol 36:**108–115, 2015 (Erratum in **AJNR Am J Neuroradiol 36:**E39–E40, 2015)
11. Kan P, Duckworth E, Puri A, Velat G, Wakhloo A: Treatment failure of fetal posterior communicating artery aneurysms with the pipeline embolization device. **J Neurointerv Surg 8:**945–948, 2016
12. Kan P, Srinivasan VM, Mbabuike N, Tawk RG, Ban VS, Welch BG, et al: Aneurysms with persistent patency after treatment with the Pipeline Embolization Device. **J Neurosurg 126:**1894–1898, 2017
13. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, et al: Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the Pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. **Neurosurgery 64:**632–643, N6, 2009
14. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. **Lancet 366:**809–817, 2005
15. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D: The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. **AJNR Am J Neuroradiol 32:**34–40, 2011
16. O'Kelly CJ, Spears J, Chow M, Wong J, Boulton M, Weill A, et al: Canadian experience with the pipeline embolization device for repair of unruptured intracranial aneurysms. **AJNR Am J Neuroradiol 34:**381–387, 2013
17. Ouared R, Larrabide I, Brina O, Bouillot P, Erceg G, Yilmaz H, et al: Computational fluid dynamics analysis of flow re-

duction induced by flow-diverting stents in intracranial aneurysms: a patient-unspecific hemodynamics change perspective. **J Neurointervent Surg 8:**1288–1293, 2016
18. Pierot L, Cognard C, Ricolfi F, Anxionnat R: Mid-term anatomic results after endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils and Matrix coils: analysis of the CLARITY series. **AJNR Am J Neuroradiol 33:**469–473, 2012
19. Piotin M, Spelle L, Mounayer C, Salles-Rezende MT, Giansante-Abud D, Vanzin-Santos R, et al: Intracranial aneurysms: treatment with bare platinum coils—aneurysm packing, complex coils, and angiographic recurrence. **Radiology 243:**500–508, 2007
20. Rouchaud A, Ramana C, Brinjikji W, Ding YH, Dai D, Gunderson T, et al: Wall apposition is a key factor for aneurysm occlusion after flow diversion: a histologic evaluation in 41 rabbits. **AJNR Am J Neuroradiol 37:**2087–2091, 2016
21. Shapiro M, Becske T, Nelson PK: Learning from failure: persistence of aneurysms following pipeline embolization. **J Neurosurg 126:**578–585, 2017
22. Shapiro M, Raz E, Becske T, Nelson PK: Variable porosity of the Pipeline Embolization Device in straight and curved vessels: a guide for optimal deployment strategy. **AJNR Am J Neuroradiol 35:**727–733, 2014
23. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al: The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. **J Neurosurg 123:**609–617, 2015
24. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda ZS, Lee W, et al: Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the Pipeline Embolization Device. **AJNR Am J Neuroradiol 31:**1139–1147, 2010
25. Tsang ACO, Fung AMY, Tsang FCP, Leung GKK, Lee R, Lui WM: Failure of flow diverter treatment of intracranial aneurysms related to the fetal-type posterior communicating artery. **Neurointervention 10:**60–66, 2015
26. Walcott BP, Stapleton CJ, Choudhri O, Patel AB: Flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. **JAMA Neurol 73:**1002–1008, 2016

Disclosures

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Author Contributions

Conception and design: Trivelato, de Castro-Afonso, Abud. Acquisition of data: Trivelato, Rezende, Ulhôa, de Castro-Afonso, Nakiri. Analysis and interpretation of data: Trivelato, Rezende, Ulhôa, de Castro-Afonso, Abud. Drafting the article: Trivelato, Nakiri. Critically revising the article: Rezende, Abud. Reviewed submitted version of manuscript: all authors. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Trivelato. Study supervision: Abud.

Correspondence

Felipe Padovani Trivelato: Felício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. felipepadovani@yahoo.com.br.

Artigos secundários

Artigo publicado na Neurosurgery (FI = 4.475) em 2019.

RESEARCH—HUMAN—CLINICAL STUDIES

Safety and Effectiveness of the Pipeline Flex Embolization Device With Shield Technology for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Midterm Results From a Multicenter Study

Felipe Padovani Trivelato, MD [*]
Eduardo Wajnberg, PhD [‡]
Marco Túlio Salles Rezende, MD [*]
Alexandre Cordeiro Ulhôa, MD [*]
Ronie Leo Piske, PhD [§]
Thiago Giansante Abud, PhD [¶]
Luís Henrique de Castro-Afonso, PhD [‖]
Carlos Gustavo Coutinho Abath, MD [#]
Guilherme Seizem Nakiri, PhD [‖]
João Francisco Santoro Araújo, MD [‡]
José Laércio Júnior Silva, MD [#]
Renato Tavares Tosello, MD [§]
José Ricardo Vanzin, MD [**]
Luciano Bambini Manzato, MD [**]
Carlos Eduardo Baccin, MD [¶]
Bruno Anderson Araújo da Mota, MD [#]
Daniel Giansante Abud, PhD [‖]

[*]Division of Interventional Neuroradiology, Felício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Brazil; [‡]Division of Interventional Neuroradiology, Americas Medical Services, Rio de Janeiro, Brazil; [§]Division of Interventional Neuroradiology, Hospital Beneficiência Portuguesa, São Paulo, Brazil; [¶]Division of Interventional Neuroradiology, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil; [‖]Division of Interventional Neuroradiology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil; [#]Division of Interventional Neuroradiology, AngioRad, Recife, Brazil; [**]Division of Interventional Neuroradiology, Hospital de Clínicas, Passo Fundo, Brazil

Correspondence:
Felipe Padovani Trivelato, MD,
Division of Interventional Neuroradiology,
Felício Rocho Hospital,
3616 Timbiras Street, Barro Preto,
Belo Horizonte, 30320-670 Brazil.
Email: felipepadovani@yahoo.com.br
Twitter: @FelipeTrivelato

Received, April 5, 2019.
Accepted, June 27, 2019.

Copyright © 2019 by the
Congress of Neurological Surgeons

BACKGROUND: The safety and efficacy of the first generation of the Pipeline Embolization Device (PED; Medtronic Inc) have been proven in large case series. Ischemic events are one of the most common complications following treatment of aneurysms with flow diverters. The new PED Flex with Shield technology (PED Shield; Medtronic Inc) was introduced to minimize the rate of complications.
OBJECTIVE: To evaluate the outcomes of patients harboring aneurysms treated with the PED Shield.
METHODS: This was an observational, prospective, single-arm multicenter study of patients treated with the PED Shield. The primary safety endpoint was the absence of major neurological complications and death. The secondary effectiveness endpoint was angiographic occlusion at 6 and 12 mo. Technical complications were also reported.
RESULTS: Between November 2017 and December 2018, 151 patients from 7 centers with 182 aneurysms were enrolled. The mean aneurysm size was 7.0 mm; 27 (14.8%) aneurysms were large, and 7 (3.8%) were giant. In 141 of 151 patients (93.4%), the primary endpoint was reached. The overall rate of periprocedural complications was 7.3%. Of the aneurysms, 79.7% met the study's secondary endpoint of complete occlusion at 6 mo and 85.3% at 12 mo.
CONCLUSION: The PED Shield is a safe and effective treatment for intracranial aneurysms. The results regarding total occlusion and ischemic complications did not differ from those obtained in case series using previous versions of the PED. Long-term follow-up and comparative studies are required to provide stronger conclusions regarding the reduced thrombogenicity of this device.

KEY WORDS: Aneurysm, Embolization, Endovascular, Flow diverter

Neurosurgery 0:1–8, 2019 DOI:10.1093/neuros/nyz356 www.neurosurgery-online.com

Flow diverter devices (FDs) have emerged as a unique tool for the treatment of complex intracranial aneurysms. Aneurysms that previously were challenging to treat, such as wide-necked, large to giant, fusiform, or blister-like aneurysms have become treatable and easier to manage after the advent of FDs.[1,2] It has been estimated that up to 90% of internal carotid artery (ICA) aneurysms could be treated with the Pipeline Embolization Device (PED; Medtronic Inc).[3] Although indication of the PED was initially quite restricted, recent studies have confirmed its utility in a wider range of aneurysms, including those that are small, at bifurcations, or located at and beyond the level of the circle of Willis.[4,5]

The PED is one of the most studied devices in interventional neuroradiology. The safety and efficacy of first-generation PEDs have been proven repeatedly.[1,2,6-8] Enough information

ABBREVIATIONS: DAPT, dual antiplatelet therapy; **FD,** flow diverter device; **ICA,** internal carotid artery; **MCA,** middle cerebral artery; **OR,** odds ratio; **PC,** phosphorylcholine; **PED,** Pipeline Embolization Device; **SAPT,** single antiplatelet therapy; **STROBE,** Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; **TIA,** transient ischemic attack

Downloaded from https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyz356/5566475 by guest on 11 September 2019

is already available to predict aneurysm persistence and clinical outcome.[9,10] Although unusual, postoperative ischemic stroke is the most common and one of the most devastating neurological complications that may occur following aneurysm treatment with FDs, with estimated rates of 3% to 6%. Other severe complications, such as hemorrhage directly related or not related to the aneurysm, are often associated with dual antiplatelet regimens.[6,8,9]

As an attempt to minimize the rate of ischemic events, even under a less-aggressive antiplatelet regimen, a phosphorylcholine (PC) surface-modified FD was developed.[11,12] The third generation of the PED, the Pipeline Flex Embolization Device with Shield technology (PED Shield; Medtronic Inc), combines this antithrombogenicity coverage with a resheathing mechanism to allow repositioning and redeployment of the implant.[13]

To date, only one small case series investigating the PED Shield has been published.[13,14] The objective of the present study was to report the preliminary experiences with the PED Shield for the treatment of intracranial aneurysms. We prospectively conducted a multicenter series to establish the safety and efficacy of the PED Shield, and to identify predictors of occlusion and complications.

METHODS

Study Design

This was an observational, prospective, multicenter study conducted in accordance with the Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) and was approved by the ethics board of all institutions. Signed informed consent was obtained.

Inclusion criteria were as follows: (1) patients of all ages harboring an intracranial aneurysm of any location, diameter and morphology; (2) unruptured and ruptured aneurysms; (3) an attempt to place at least one Pipeline Flex with Shield technology device; (4) patient or patient's legally authorized representative has signed an Institutional Review Board or EC approved informed consent form; and (5) patient was willing and able to comply with follow-up visits.

Exclusion criteria were as follows: (1) active bacterial infection; (2) contraindication for dual antiplatelet therapy; (3) major stenosis of the target vessel; and (4) known allergy to platinum or cobalt/chromium alloy.

Primary Safety Endpoints

The primary safety endpoint was the absence of one or any combination of the following events after treatment: (1) spontaneous rupture of the treated aneurysm; (2) other (nonaneurysmal) intracranial hemorrhage, ipsilateral, or contralateral; (3) ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA); (4) development of permanent cranial neuropathy; (5) any change in baseline neurological signs/symptoms related to PED treatment at final assessment; and (6) neurological death.

Secondary Effectiveness Endpoints

The secondary outcome of the study was the count of intracranial aneurysms evaluated to be completely occluded at 6 mo and 12 mo after treatment, without major (>50%) stenosis of the parent vessel. Total occlusion was defined as complete obliteration of the aneurysm sac, including the neck.

Antiplatelet Regimen

Patients were asked to take a double antiplatelet regimen for 5 d prior to the intervention and for 6 mo afterward. All patients received aspirin (100 mg per day). As a second antiplatelet drug, clopidogrel (75 mg per day) or ticagrelor (90 mg twice a day) could be chosen. Aspirin was maintained for another 6 mo. No antiplatelet function testing was used.

For ruptured aneurysms, all patients were premedicated with a loading dose of aspirin (300 mg) plus clopidogrel (600 mg) 3 h before the procedure. After treatment, these patients received the standard antiplatelet regimen.

Endovascular Procedure

All procedures were performed under general anesthesia and systemic heparinization with an activated clotting time goal between 250 and 300 s.

A standard triaxial system was used in all cases to navigate the PED. The distal access catheters (Neuron 070/053, Penumbra Inc, Alameda, California; Navien 072/058, Medtronic, Irvine, California; and Sofia 5F, MicroVention, Tustin, California) were advanced as far as possible, with the ideal position considered to be at least at the petrous segment of the internal carotid artery. The only microcatheter used to deliver the PED was the Marksman microcatheter (Medtronic, Irvine, California). Adjunctive coiling was allowed. Multiple PEDs were used only if one single device could not cover the entire aneurysm neck. Balloon angioplasty was used to correct device suboptimal wall apposition or to dilate a partially expanded PED (Figure).

Data Collection

All data were collected prospectively. Baseline patient and aneurysm characteristics were assessed. Patients underwent neurological examination before treatment and, at a minimum, immediately and 30 d after intervention. Additional examinations at 6 mo and 12 mo after PED placement were scheduled. Operative data were registered, including treated aneurysms, the size of the PED, number of resheathing maneuvers, balloon angioplasty, technical complications, and thromboembolic events. Control catheter angiography was performed immediately after the procedure and then scheduled again for 6 mo and 12 mo after treatment. Noninvasive imaging was not acceptable for follow-up.

Statistical Analyses

In descriptive analysis, categorical variables were presented as percentages and absolute numbers, and continuous variables were presented as the mean, standard deviation, and range. To assess the association between 2 variables, Fisher's exact test was used.

The effect of multiple variables on the failure of total occlusion, periprocedural complications, and morbimortality was evaluated using the Generalized Equations Estimating method. A marginal logistic regression was adjusted with the variables of interest. From this model, the odds ratios (OR) and CI were calculated.

The stepwise method was performed to select the variables. Forward stepwise univariable regression analysis was performed through adjusted marginal logistic regression and logistic regression for each variable, accepting a 25% of level of significance.

For the selected variables, the backward method, in which the least significant variable is repeatedly eliminated until only significant

Downloaded from https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyz356/5566475 by guest on 11 September 2019

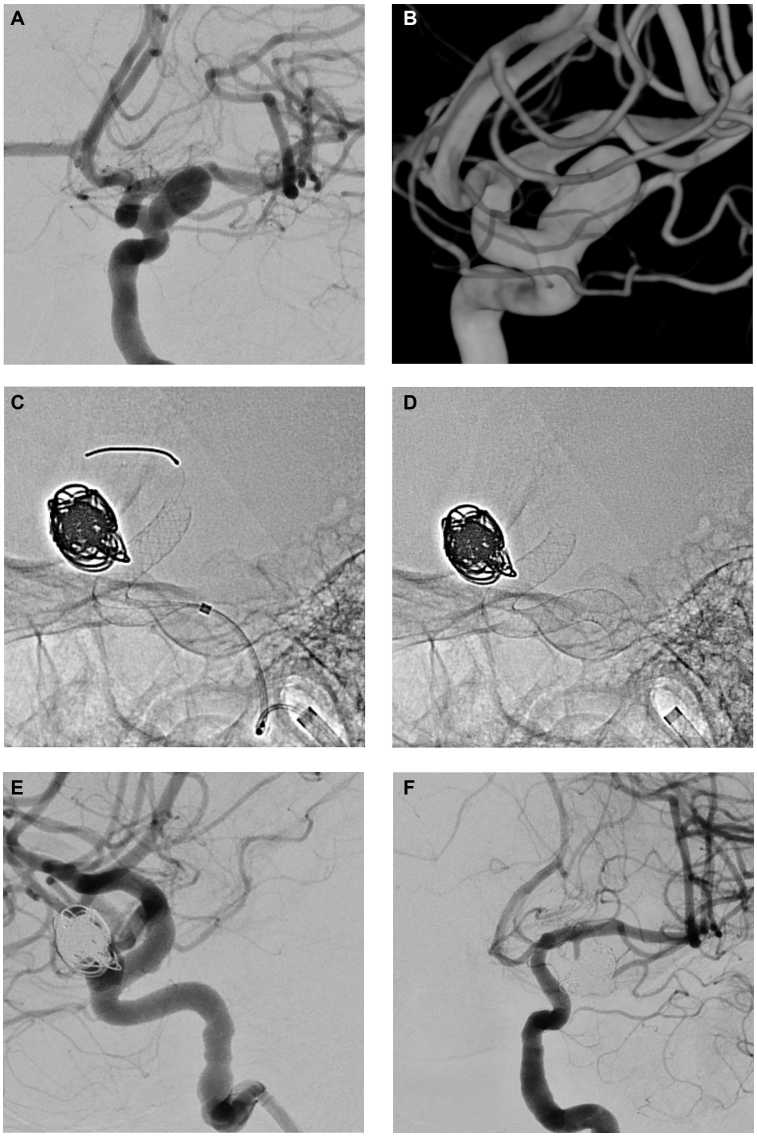


FIGURE. **A**, *Angiography showing a large internal carotid aneurysm.* **B**, *3D angiogram revealing a wide-necked ophthalmic segment aneurysm.* **C**, *Fluoroscopic image demonstrating the deployment of the PED Shield after placing some coils inside the sac. Note, there is no protective coil in the PED Shield.* **D**, *PED fully deployed.* **E**, *Immediate control revealing residual filling of the sac.* **F**, *Six-month angiogram demonstrating total occlusion of the aneurysm.*

Downloaded from https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyz356/5566475 by guest on 11 September 2019

TABLE 1. Characteristics of Patients and Aneurysms

Variables		N	%
Sex	Female	120	79.5
	Male	31	20.5
Hypertension	No	88	58.3
	Yes	63	41.7
Smoke	No	123	81.5
	Yes	28	18.5
Location	ACA	12	6.5
	Cavernous	20	11.0
	Communicating	15	8.2
	MCA	19	10.4
	Paraophthalmic	98	53.8
	Other	18	11.1
Morphology	Blister	1	0.5
	Dissecting	6	3.3
	Fusiform	6	3.3
	Saccular	169	92.9
Circulation	Anterior	170	93.4
	Posterior	12	6.6
Partially thrombosed	No	173	95.1
	Yes	9	4.9
Ruptured	No	175	96.2
	Yes	7	3.8
Branch arising from the sac	No	153	84.1
	Yes	29	15.9
Mass effect	No	164	90.1
	Yes	18	9.9
Cranial nerve palsy	No	167	90.1
	Yes	15	9.9
Aneurysms previously treated	No	168	92.3
	Yes	14	7.7
Age	Median/SD	52.7	14
Diameter	Median/SD	7.0	6.3
Neck	Median/SD	4.1	2.1

ACA = anterior cerebral artery, MCA = middle cerebral artery, SD = standard deviation.

TABLE 2. Treatment Characteristics

Variables		N	%
Number of PEDs/aneurysm	1	177	97.3
	2	4	2.2
	3	1	0.5
Coils associated	No	151	83
	Yes	31	17
Balloon angioplasty[a]	No	139	88.5
	Yes	18	11.5
Number of resheath maneuvers[a]	0	136	86.6
	1	18	11.5
	2	0	0
	3	1	0.6
	4	2	1.3

PED = Pipeline Embolization Device.
[a]In 157 procedures.

variables remain, was performed through marginal logistic regression and logistic regression. A level of significance of 5% was accepted. R version 3.1.5 software (Institute for Statistics and Mathematics, Vienna, Austria) was used.

RESULTS

Between November 2017 and December 2018, 151 patients from 7 centers with 182 intracranial aneurysms were prospectively enrolled. Six patients underwent 2 procedures because of multiple aneurysms, for a total of 157 interventions.

Patient Demographics

Among 151 patients, 120 (79.5%) were women, and their mean age was 52.7 yr (Table 1). Ninety-eight (64.9%) patients were asymptomatic, 46 (30.5%) had headache, 18 (11.9%) presented with symptoms due to mass effect, and 7 (4.6%) presented with subarachnoid hemorrhage. Hypertension was present in 63 patients (41.7%), and 28 (18.5%) were smokers. Fourteen (7.7%) aneurysms had been previously treated, 11 with clipping, and 3 with endovascular treatment. The modified Rankin Scale score before treatment was 0 in 98 patients, 1 in 36 patients, 2 in 8 patients, and >2 in 9 patients.

Aneurysm Characteristics

The mean aneurysm size was 7.0 mm in diameter, and there were 27 large (14.8%) and 7 giant (3.8%) aneurysms. Most aneurysms involved the paraophthalmic segment of the internal carotid artery (53.8%), followed by the cavernous segment (11%). One-hundred seventy (93.4%) aneurysms were located in anterior circulation. There were 169 (92.9%) saccular aneurysms. A branch arising from the sac was observed in 29 aneurysms (15.9%).

Treatment Characteristics

In 13.4% of the interventions, more than one aneurysm was treated during a single procedure, once they were all adjacent to one another. In the majority of the interventions only one PED was implanted. Balloon angioplasty was performed in 18 procedures (11.5%). Concomitant coil placement at the time of the intervention was used in 31 (17%) aneurysms (Table 2).

Primary Safety Endpoint

In 141 of 151 patients (93.4%), the primary safety endpoint was reached; in the 10 remaining patients, 3 minor strokes, 2 disabling ischemic strokes, 1 TIA, 1 hemorrhage, 1 increase of mass effect, 1 retinal ischemia, and 1 death were observed at follow-up.

Univariable analysis demonstrated that there was a significant influence of adjunctive coiling on morbimortality (OR 6.19, $P = .021$). Multivariable analysis confirmed these findings.

Downloaded from https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyz356/5566475 by guest on 11 September 2019

TABLE 3. Univariable and Multivariable Analysis for Morbimortality

	Univariable			Multivariable		
Variable	**OR**	**95% CI**	***P* value**	**OR**	**95% CI**	***P* value**
Age	1.01	[0.96 to 1.05]	.850	–	–	–
Male sex	0.65	[0.08 to 5.62]	.695	–	–	–
Smoke	1.94	[0.36 to 10.36]	.442	–	–	–
Hypertension	1.94	[0.42 to 9.03]	.397	–	–	–
Sidewall location	0.49	[0.09 to 2.65]	.406	–	–	–
Partially thrombosed	2.89	[0.31 to 26.96]	.353	–	–	–
Adjunctive coiling	6.19	[1.31 to 29.18]	**.021**	6.19	[1.31 to 29.18]	**.021**
Balloon angioplasty	3.79	[0.67 to 21.32]	.130	4.28	[0.69 to 26.41]	.118
Diameter	1.02	[0.94 to 1.11]	.591	–	–	–
Neck	1.21	[0.85 to 1.73]	.281	–	–	–
Dome/neck ratio	0.99	[0.47 to 2.10]	.973	–	–	–

TABLE 4. Univariable and Multivariable Analysis for Periprocedural Complications

	Univariable			Multivariable		
Variable	**OR**	**95% CI**	***P* value**	**OR**	**95% CI**	***P* value**
Age	1.03	[0.99 to 1.08]	1.167	1.02	[0.96 to 1.07]	.557
Male sex	0.41	[0.05 to 3.37]	.407	–	–	–
Smoke	0.49	[0.06 to 4.05]	.510	–	–	–
Hypertension	3.41	[0.85 to 13.66]	.083	2.33	[0.47 to 11.47]	.299
Sidewall location	1.75	[0.23 to 13.35]	.588	–	–	–
Saccular morphology	0.81	[0.09 to 7.07]	.853	–	–	–
Partially thrombosed	1.92	[0.22 to 17.09]	.557	–	–	–
Adjunctive coiling	1.88	[0.45 to 7.78]	.358	–	–	–
Branch arising from the sac	0.54	[0.07 to 4.15]	.556	–	–	–
Balloon angioplasty	10.11	[2.58 to 39.58]	**.001**	10.11	[2.58 to 39.58]	**.001**
Diameter	1.07	[1.01 to 1.15]	**.048**	1.02	[0.92 to 1.12]	.754
Neck	1.22	[0.98 to 1.52]	.076	1.06	[0.77 to 1.46]	.728
Dome/neck ratio	1.36	[0.80 to 2.30]	.250	–	–	–

Previous treatment, nonsaccular morphology, ruptured status, and use of multiple devices were not associated with higher rates of morbimortality (Table 3).

The overall rate of periprocedural complications was 7.3%. Four dissections of cervical vessels, 3 thromboembolic complications, 2 vessel perforations, and 2 improper expansions of the PEDs were observed.

Logistic regression was performed to identify predictors of periprocedural complications. Balloon angioplasty (OR 10.11, $P = .001$) and aneurysm diameter (OR 1.07, $P = .048$) were shown to be predictors of complications in the univariable analysis. In the multivariable analysis, only balloon angioplasty negatively impacted the rate of complications. Variables that were tested but were not predictive of complications included the use of multiple PEDs, location, and rupture status of the aneurysm (Table 4).

Ruptured status was not associated with periprocedural complications neither with increased morbidity nor mortality. All patients harboring ruptured aneurysms had an uneventful recovery.

The overall rate of ischemic complications was 3.3%. In 2 patients, a periprocedural in-stent thrombus was identified, but only one patient presented with an ischemic lesion. Another patient experienced an embolic ischemia not related to the FD. Other lesions included a retinal ischemia, a TIA, and a lenticulostriate ischemia after treatment of an M1 segment aneurysm.

Secondary Effectiveness Endpoint

Of the aneurysms, 79.7% (55 of 69) met the study's combined secondary effectiveness endpoint of complete occlusion at 6 mo. No patient was lost to follow-up. Complete occlusion was observed in 85.3% (29 of 34) of the aneurysms at 12 mo.

Univariable analysis demonstrated that aneurysm persistence was associated with the presence of a branch arising from the sac (OR 14.36, $P = .001$) and the diameter of the aneurysm (OR 1.06, $P = .037$). The effects of neck diameter and age

Downloaded from https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyz356/5566475 by guest on 11 September 2019

TABLE 5. Univariable and Multivariable Analysis for Persistent Filling of the Aneurysm

	Univariable			Multivariable		
Variable	**OR**	**95% CI**	***P* value**	**OR**	**95% CI**	***P* value**
Age	1.08	[0.99 to 1.18]	.073	1.05	[0.96 to 1.15]	.258
Male sex	2.25	[0.55 to 9.11]	.258	–	–	–
Smoke	3.82	[0.74 to 19.62]	.109	2.13	[0.53 to 8.65]	.288
Hypertension	1.80	[0.55 to 5.86]	.330	–	–	–
Sidewall location	0.68	[0.13 to 3.59]	.652	–	–	–
Saccular morphology	1.19	[0.17 to 8.13]	.858	–	–	–
Partially thrombosed	1.48	[0.14 to 15.47]	.741	–	–	–
Adjunctive coiling	2.23	[0.64 to 7.84]	.210	2.30	[0.54 to 9.69]	.257
Branch arising from the sac	14.36	[3.20 to 64.46]	**.001**	17.53	[3.83 to 80.14]	**<.001**
Balloon angioplasty	3.77	[0.73 to 19.45]	.113	6.78	[1.10 to 41.68]	**.039**
Diameter	1.06	[1.01 to 1.12]	**.037**	1.07	[0.95 to 1.20]	.276
Neck	1.27	[0.99 to 1.63]	.064	0.82	[0.49 to 1.37]	.441
Dome/neck ratio	1.48	[0.82 to 2.66]	.195	–	–	–

were observed to be marginally significant. Multivariable analysis confirmed that the presence of a branch arising from the sac negatively impacted on the total occlusion rate. Additionally, the performance of balloon angioplasty was also associated with treatment failure. Adjunctive coiling and the use of multiple devices did not predict total occlusion (Table 5).

At the 6-mo follow-up, angiography revealed 2 cases of parent vessel occlusion and 3 cases of in-stent stenosis (1 < 25%, 1 between 25 and 50%, and 1 > 50%). At the 1-yr angiogram, in 2 of these cases, the stenosis improved and one remained stable. No symptoms related to the stenosis/occlusion of the parent vessel were observed.

DISCUSSION

The most frequent type of neurological complication to occur following treatment of aneurysms with FDs is thromboembolism.[1,2,7,8] In the IntrePED study, the overall rate of neurological morbidity and mortality observed was 8.4%, including ischemic stroke at a rate of 4.7%.[6] Nearly 75% of these ischemic events occurred within 30 d of the procedure.[9] In the pipeline for uncoiable or failed aneurysms (PUFs) trial, nearly half of the 6.5% of acute ischemic events observed were secondary to in-stent thrombosis or occlusion caused by in-stent stenosis.[1]

Most flow diverters, including the PED, consist of 48 braided wires with approximately 30% to 35% metal coverage.[1,2] Thus, it is not unexpected that this unique construction, which promotes aneurysm occlusion, also results in increased thrombogenicity compared with intracranial laser-cut stents.[9,15-17]

The development of nonthrombogenic stents has remained one of the most elusive challenges in biomaterials science for decades. The strategies employed have included modification of the stent material, surface modification with polymers, and surface modification with biomolecules. PC polymers have received considerable interest, and several attempts have been made to translate the natural compatibility between blood and phospholipid membranes to clinical applications in medical devices.[11,12]

PC has been used since 2003 to increase the biocompatibility of vascular stents and has been shown to reduce protein absorption-thrombin generation. Most surface modification techniques with PC polymers involve physical adsorption onto metallic surfaces. In the PED Shield technology, the PC is covalently bounded to the strands.[11-13]

Although in Vitro studies have found lower thrombogenicity of the PED Shield, clinical evidence supporting this finding is not available.[18,19] In a multicenter study of 50 patients treated with the PED Shield, Galdámez et al[14] observed no major strokes or neurological deaths at a 1-yr postprocedure. There were a total of 7 (14%) device-related neurological adverse events reported: 6 cases of in-stent stenosis and 1 case of ICA thrombosis.

The observed rate of ischemic complications in the current study, approximately 3%, is similar to the observed rate in previous trials involving other versions of the PED.[6-9] All except one ischemia could be directly related to the device. According to Brinjikji et al,[9] variables associated with higher odds of acute ischemic stroke based on univariable analysis included male sex, hypertension, use of multiple PEDs, treatment of middle cerebral artery (MCA) aneurysms, fusiform aneurysms, and giant aneurysms. However, based on multivariable analysis, the only variable associated with stroke was treatment of fusiform aneurysms.

The use of dual antiplatelet therapy (DAPT) limits the use of flow diverters, for example, in elderly patients with a history of gastrointestinal bleeding, in acute ruptured aneurysms, and in patients in whom surgery is planned during the next 3 mo. Although the use of the PED Shield under single antiplatelet therapy (SAPT) is very appealing, the lack of significant data regarding its safety does not permit this practice.

Chiu et al[20] reported the successful treatment of a ruptured vertebral artery dissecting aneurysm using aspirin and a single

Downloaded from https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyz356/5566475 by guest on 11 September 2019

dose of abciximab. In contrast, Hanel et al[21] observed PED Shield thrombosis after treatment of a vertebral artery aneurysm using aspirin only. Manning et al[22] reported a series of 14 patients harboring ruptured intracranial aneurysms treated with PED Shield with SAPT. Permanent, treatment-related morbidity occurred in one (7.1%) patient, and one (7.1%) treatment-related death occurred. This risk seems similar to those reported with the use of FDs under DAPT to treat acute ruptured aneurysms.[23]

The resheathing mechanism of the second generation, named the Pipeline Flex Embolization Device, which allows repositioning, was maintained in the current version. Other improvements, at the distal end of the delivery system, the withdrawal of the capture coil in favor of Teflon sleeves, and the addition of an angle-tip coil, were not modified. The visualization and navigability of the current Pipeline version was not systematically measured. However, it seems that the visualization is exactly the same of previous versions. Regarding the navigability, we could note a trend of decreasing friction inside the microcatheter, from the regular Pipeline Flex to the Pipeline Flex with Shield technology.

Colby et al,[24] in a case series comparing the PED classic and the PED Flex, found that the complication rate was significantly reduced after the introduction of the Flex version. However, the groups were not identical, and treatments with the 2 versions of the PED were not performed at the same time period. Thus, the lower complication rate could be attributed not only to the new PED version, but also to the user experience curve.

The neurological complication rates found in the present study (6.6%) were quite similar to those encountered in studies using the first and second PED generations. In the PUFs study,[1] a 5.6% rate of morbimortality was observed, and in the IntrePED study,[6] 8.4% morbimortality was observed. In our series, both univariable and multivariable analyses demonstrated a negative influence of adjunctive coiling on morbimortality. This finding was not observed in previous studies. It is likely that the use of adjunctive coiling may be an indirect marker of aneurysm complexity. The population of aneurysms we studied was characterized by smaller lesions, with a higher proportion of MCA aneurysms, and a higher proportion of aneurysms with a branch arising from the sac.

Periprocedural complications were found in 7.3% of patients; most of them asymptomatic. Aneurysm diameter was a predictor of complication based on univariable analysis, a consistent finding in multiple studies.[9] On the other hand, multivariable analysis showed that balloon angioplasty was associated with higher rates of complications. Most likely, complications are more closely associated with the improper expansion of the device than with the attempt to improve wall apposition with the balloon.

Once the design of the implant of the PED Shield was not modified, including its porosity, the occlusion rates found (79.7% at 6 mo and 85.3% at 1 yr) were comparable to those associated with previous PED versions.[2,8] As observed in other studies, a branch arising from the sac was a risk factor for treatment failure.[25] Another factor associated with aneurysm persistence was the performance of balloon angioplasty. Angioplasty may be a surrogate marker of higher complexity cases that are sometimes associated with improper device expansion, therefore accounting for the higher complication rates and lower rates of occlusion when angioplasty was used.

The major strength of this study is that it is a large, prospective multicenter study evaluating the PED Shield. Considering that the PED Shield is a new device, a substantial number of patients were included. For a large proportion of patients, neurological control was achieved at 90 d.

Limitations

On the other hand, the major limitation of the study was the relatively short follow-up period, which may underestimate the complication rates, because one might expect more long-term problems. For a large proportion of patients, follow-up angiograms at 6 mo and 12 mo were not available, which may limit the evaluation of the efficacy of the PED. Other important limitations include that the recruiting method was not consecutive, and no comparisons were made between the PED Shield and the previous PED versions or other flow diverters.

CONCLUSION

The PED with surface modification is a safe and effective treatment for intracranial aneurysms, with occlusion rates equivalent to the results achieved with previous PED generations. The overall ischemic complications rate also did not differ from previous case series, even those using DAPT. Long-term follow-up and comparative studies are required to provide stronger conclusions regarding the reduced thrombogenicity of the PED Shield.

Disclosures

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

REFERENCES

1. Becske T, Kallmes D, Saatci I, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*. 2013;267(3):858-868.
2. Nelson PK, Lylyk P, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(1):34-40.
3. Brinjikji W, Cloft HJ, Fiorella D, Lanzino G, Kallmes DF. Estimating the proportion of intracranial aneurysms likely to be amenable to treatment with the pipeline embolization device. *J Neurointervent Surg*. 2013;5(1):45-48.
4. Pistocchi S, Blanc R, Bartolini B, Piotin M. Flow diverters at and beyond the level of the circle of Willis for the treatment of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2012;43(4):1032-1038.
5. Iosif C, Mounayer C, Yavuz K, et al. Middle cerebral artery bifurcation aneurysms treated by extrasaccular flow diverters: midterm angiographic evolution and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(2):310-316.
6. Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, et al. International retrospective study of the Pipeline Embolization Device: a multicenter aneurysm treatment study. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(1):108-115.

Downloaded from https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyz356/5566475 by guest on 11 September 2019

7. Kallmes DF, Brinjkji W, Cekirge S, et al. Safety and efficacy of the Pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms: a pooled analysis of 3 large studies. *J Neurosurg.* 2017;127(4):775-780.
8. Becske T, Brinjikji W, Potts MB, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes following Pipeline Embolization Device treatment of complex intracranial carotid artery aneurysms: five-year results of the Pipeline for uncoilable or failed aneurysms trial. *Neurosurgery*. 2017;80(1):40-48.
9. Brinjikji W, Lanzino G, Cloft HJ, et al. Risk factors for ischemic complications following Pipeline Embolization Device treatment of intracranial aneurysms: results from the IntrePED Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(9):1673-1678.
10. Bender MT, Colby GP, Lin LM, et al. Predictors of cerebral aneurysm persistence and occlusion after flow diversion: a single-institution series of 445 cases with angiographic follow-up. *J Neurosurg*. 2018;30(130):259-267.
11. Nakabayashi N, Wiliams DF. Preparation of non-thrombogenic materials using 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine. *Biomaterials*. 2003;24(13):2431-2435.
12. Ye SH, Johnson Jr CA, Woolley JR, et al. Surface modification of a titanium alloy with a phospholipid polymer prepared by a plasma-induced grafting technique to improve surface thromboresistance. *Colloids Surf B.* 2009;74(1):96-102.
13. Galdámez MM, Lamin SM, Lagios KG, et al. Periprocedural outcomes and early safety with the use of the Pipeline Flex Embolization Device with Shield Technology for unruptured intracranial aneurysms: preliminary results from a prospective clinical study. *J Neurointervent Surg*. 2017;9(8):772-776.
14. Galdámez MM, Lamin SM, Lagios KG, et al. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flex embolization device with shield technology: angiographic and safety outcomes at 1-year follow-up. *J Neurointervent Surg*. 2019;11(4):396-399.
15. Adeeb N, Griessenauer CJ, Dmytriw AA, et al. Risk of branch occlusion and ischemic complications with the Pipeline Embolization Device in the treatment of posterior circulation aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(7):1303-1309.
16. Guédon A, Clarençon F, Di Maria F, et al. Very late ischemic complications in flow-diverter stents: a retrospective analysis of a single-center series. *J Neurosurg*. 2016;125(4):929-935.
17. Adeeb N, Griessenauer CJ, Foreman PM, et al. Comparison of stent-assisted coil embolization and the Pipeline Embolization Device for endovascular treatment of ophthalmic segment aneurysms: a multicenter cohort study. *World Neurosurg*. 2017;105:206-212.
18. Marosfoi M, Clarençon F, Langan ET, et al. Acute thrombus formation on phosphorilcholine surface modified flow diverters. *J Neurointervent Surg*. 2018;10(4):406-411.
19. Girdhar G, Andersen A, Pangerl E, et al. Thrombogenicity assessment of Pipeline Flex, Pipeline Shield, and FRED flow diverters in an in vitro human blood physiological flow loop model. *J Biomed Mater Res*. 2018;106(12):3195-3202.
20. Chiu AHY, Ramesh R, Wendroth J, Davies M, Cheung A. Use of aspirin as sole oral antiplatelet therapy in acute flow diversion for ruptured dissecting aneurysms. *J Neurointervent Surg.* 2017;9(5):e18.
21. Hanel RA, Salinas PA, Brasiliense LBC, Sauvage E. First US experience with Pipeline Flex with Shield Technology using aspirin as antiplatelet monotherapy. *BMJ Case Rep*. published online: May 4, 2017 (doi: 10.1136/bcr-2017-219406).
22. Manning NW, Cheung A, Phillips T, Wenderoth JD. Pipeline shield with single antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multicenter experience. *J Neurointerv Surg.* published online: December 14, 2018 (doi: 10.1136/neurointsurg-2018-014363).
23. Cagnazzo F, di Carlo DT, Cappucci M, Lefevre PH, Costalat LV, Perrini P. Acutely ruptured intracranial aneurysms treated with flow-diverter stents: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(9):1669-1675.
24. Colby GP, Bender MT, Lin LM, et al. Declining complication rates with flow diversion of anterior circulation aneurysms after introduction of the Pipeline Flex: analysis of a single-institution series of 568 cases. *J Neurosurg*. 2018;129(6):1475-1481.
25. Trivelato FP, Rezende MTS, Ulhôa AC, Afonso LHC, Nakiri GS, Abud DG. Occlusion rates of intracranial aneurysms treated with the Pipeline embolization device: the role of branches arising from the sac. *J Neurosurg.* published online: April 1, 2018 (doi: 10.3171/2017.10.JNS172175).

COMMENT

The authors report the results of a multi-institutional prospective single arm evaluation of the Pipeline Flex with Shield technology (Medtronic Inc). They report the outcomes of 182 aneurysms primarily of the internal carotid artery that are mostly less than 10 mm. The purpose and primary endpoint of this study was to assess at least equivalence to the standard Pipeline flex for early complications. A secondary endpoint of occlusion rates was additionally studied. Patients were maintained on DAPT for a 6-month period of time. While the complication rates are acceptable as a primary endpoint the secondary endpoint of occlusion rates will need to be better measured given the fact that the PC coating on the stent could impact aneurysm thrombosis. This will be essential to widespread adoption of the device. If the occlusion rates were found to be lower than expected that would be important to know going forward when considering the next study to consider which should clearly be to treat without anti platelet or with single agent therapy.

I look forward to seeing the long term follow up in these patients as the development of these types of anti-thrombotic flow diverters are highly anticipated. Future studies will undoubtedly compare a DAPT approach versus single agent therapy and is clearly the next step after long term occlusion rates with DAPT are measured. Should the Shield technology prove effective with single agent anti platelet therapy, flow diverter treatment will likely become a dominant device in the management of both ruptured and unruptured aneurysms, disrupting our aneurysm treatment paradigm once again.

David J. Langer
New York, New York

Downloaded from https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyz356/5566475 by guest on 11 September 2019

Artigo publicado na Stroke (FI = 6.046) em 2019.

Original Contribution

Derivo Embolization Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms

A Multicenter Study of 183 Aneurysms

Felipe Padovani Trivelato, MD; Daniel Giansante Abud, PhD; Alexandre Cordeiro Ulhôa, MD; Eduardo Siqueira Waihrich, PhD; Thiago Giansante Abud, PhD; Luis Henrique Castro Afonso, PhD; Guilherme Seizem Nakiri, PhD; Guilherme Duarte de Castro, MD; Bruno de Sousa Mendes Parente, MD; Rodrigo dos Santos Silva, MD; Luciano Bambini Manzato, MD; Lucas Eduardo Bonadio, MD; Dinark Conceição Viana, MD; José Ricardo Vanzin, MD; Carlos Eduardo Baccin, MD; Marco Túlio Salles Rezende, MD

Background and Purpose—Flow diverter technology improvements are necessary to provide safe and good results and enable the treatment of a larger variety of aneurysms. We report a nationwide experience with the Derivo Embolization Device in the treatment of intracranial aneurysms.

Methods—BRAIDED (Brazilian Registry of Aneurysms Assigned to Intervention With the Derivo Embolization Device) is a multicenter, prospective, interventional, single-arm trial of the Derivo Embolization Device for the treatment of intracranial aneurysms. The primary effectiveness end point was total aneurysm occlusion at 6- and 12-month angiographies. The secondary safety end point was the absence of serious adverse events during follow-up. Univariable and multivariable logistic regression was performed to identify predictors of aneurysm persistence, periprocedural complications, and adverse events during follow-up.

Results—Between December 2016 and October 2018, 146 patients harboring 183 intracranial aneurysms were treated in 151 interventions at 7 centers. Derivo Embolization Device placement was technically successful in all patients. Most aneurysms (86.9%) were located at the internal carotid artery, and the mean diameter was 6.7 mm. At 6 months, 113 of 140 (80.7%) aneurysms met the study's primary end point, and 74 of 83 (89.2%) met the study's primary end point at 12 months. Saccular morphology of the aneurysm (odds ratio, 5.66; 95% CI, 1.01–31.77) and the presence of a branch arising from the sac (odds ratio, 6.36; 95% CI, 2.11–22.36) predicted persistence. A long duration of follow-up (odds ratio, 0.86; 95% CI, 0.78–0.95) predicted total occlusion. Of the 146 enrolled patients, 138 (94.5%) were treated without serious adverse events during follow-up. In the multivariable analysis, aneurysms located at a sidewall were less likely to experience these events than those located at bifurcations (odds ratio, 0.07; 95% CI, 0.01–0.51).

Conclusions—The Derivo Embolization Device is a safe and effective treatment for intracranial aneurysms.

Clinical Trial Registration—URL: http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf. Unique identifier: CAAE 77089717.7.1001.5125. **(*Stroke*. 2019;50:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025407.)**

Key Words: aneurysm ■ angiography ■ Brazil ■ follow-up studies ■ humans

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 11, 2019

The paradigm for treating intracranial aneurysms has completely changed over the recent years. Flow diverter devices (FDDs) have emerged as a groundbreaking alternative. These constructs introduced a new concept, shifting the target from the aneurysm sac to the parent vessel.[1–3]

Flow diversion represents a remarkable solution to treat intracranial aneurysms that are challenging, such as large-to-giant, wide-necked, dissecting, and fusiform aneurysms, and overcomes these limitations. Their safety and effectiveness have been demonstrated by large series and meta-analyses.[4–6]

Received February 24, 2019; final revision received April 22, 2019.

From the Division of Interventional Neuroradiology, Felício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (F.P.T., A.C.U., L.E.B., M.T.S.R.); Division of Interventional Neuroradiology, Hospital das Clínicas, Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil (D.G.A., L.H.C.A., G.S.N., D.C.V.); Division of Interventional Neuroradiology, Hospital Sírio Libanes, Brasília, Distrito Federal, Brazil (E.S.W., B.d.S.M.P.); Division of Interventional Neuroradiology, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil (T.G.A., C.E.B.); Division of Interventional Neuroradiology, Hospital das Clínicas, Medical School, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil (G.D.d.C.); Division of Interventional Neuroradiology, Hospital Unimed Grande Florianópolis, Santa Caratina, Brazil (R.d.S.S.); and Division of Interventional Neuroradiology, Hospital de Clínicas, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil (L.B.M., J.R.V.).

The online-only Data Supplement is available with this article at https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/STROKEAHA.119.025407.

Correspondence to Felipe Padovani Trivelato, MD, Felício Rocho Hospital, 3616 Timbiras St, Barro Preto, Belo Horizonte, Minas Gerais 30320–670, Brazil. Email felipepadovani@yahoo.com.br

© 2019 American Heart Association, Inc.

Because of these robust results, the indications for FDDs are continuously expanding.[7–10]

Although FDDs have been extensively studied, flow diversion technology improvements may provide safe and good results and facilitate its use. Some initiatives in this direction include the development of surface-modified devices to reduce thrombus formation, the evolution of low-profile FDDs compatible with smaller and smoother microcatheters, the improvement of fluoroscopic visibility, and the optimization of delivery systems to allow accurate deployment and reposition.[11,12]

The Derivo Embolization Device (DED) is a second-generation FDD with a novel surface finishing that might lead to reduced friction and low thrombogenicity.[13] Only 3 small series with short-term angiographic results were published. Therefore, clinical and angiographic data are scarce.[14–16]

The objective of this registry was to report a nationwide experience with the DED for the treatment of intracranial aneurysms. We prospectively evaluated a multicenter series to establish the safety and efficacy of the DED and to identify predictors of occlusion and complications.

Methods

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Study Design

BRAIDED (Brazilian Registry of Aneurysms Assigned to Intervention With the Derivo Embolization Device) was a multicenter, prospective, postmarket registry to evaluate clinical and angiographic outcomes of the Derivo Flow Diverter (unique identifier: CAAE 77089717.7.1001.5125). It was conducted in accordance with the SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) and was approved by the ethics board of all institutions. Signed informed consent was obtained.

All operators were certified by the Brazilian Society of Neuroradiology and had to perform 5 cases using the DED under the supervision of an experienced tutor. Requirements to be a participating center included treating >100 aneurysms per year during the last 3 years, having a minimal experience of 50 flow diverter (FD) cases, and having the availability of a neurosurgical team to participate in treatment decisions.

The inclusion criteria were as follows: (1) patients of all ages harboring intracranial aneurysms, independent of size, topography, location at a sidewall or bifurcation, and ruptured or unruptured; (2) untreated aneurysms or recurrent aneurysms after previous surgical or endovascular treatment; and (3) intention to treat the patient with at least 1 DED. Coils were allowed to be used during treatment.

The exclusion criteria were as follows: (1) a history of a bleeding disorder or low platelet count, (2) known allergy to nitinol, (3) evidence of an active infection, and (4) major stenosis of the target vessel.

Primary Effectiveness End Point

The primary outcome of the BRAIDED was complete aneurysm occlusion, evaluated by digital subtraction angiography at 6 and 12 months. Total occlusion was defined as complete obliteration of the aneurysm sac, including the neck.

Secondary Safety End Points

The secondary outcome of the study was the absence of serious adverse events, including death, stroke, and an increase in mass effect during follow-up.

Perioperative complications were also registered, independent of clinical impact, and included improper DED expansion, thromboembolic events, arterial dissection, vessel perforation, and non-neurological events, such as retroperitoneal hematoma.

Antiplatelet Regimen

Patients were asked to take dual antiplatelet therapy for 5 days before the procedure and for 6 months afterward. All patients received aspirin (100 mg/d). The second antiplatelet agent could be a choice between clopidogrel (75 mg/d) or ticagrelor (90 mg BID). No antiplatelet function testing was used. At least 100 mg aspirin was then given daily for another 6 months.

For ruptured aneurysms, all patients were premedicated with a loading dose of aspirin (300 mg) plus clopidogrel (600 mg) 3 hours before the procedure. After treatment, these patients received the standard antiplatelet regimen.

Endovascular Procedure

All procedures were performed under general anesthesia. Heparin was given in an initial bolus of 5000 U and adjusted to achieve and maintain an activated clotting time between 250 and 300 seconds.

All patients were treated with the DED. Multiple devices were used only if one single device could not cover the entire aneurysm neck. A standard triaxial system was used in all cases to navigate the FD. Two different 0.027-inch microcatheters (Excelsior XT-27; Stryker, Fremont, CA; or Headway; MicroVention, Tustin, CA) were used. Coils were allowed to be used, independent of aneurysm size, shape, or localization. Balloon angioplasty after deployment of the DED was used in 2 different scenarios: to correct suboptimal wall apposition or to correct a device partially or not expanded (in the case of twisting, flattening, or fish mouthing).

Data Collection

All data were collected prospectively. Baseline data included demographic information, history of systemic hypertension and smoke, neurological status (modified Rankin Scale [mRS] and National Institutes of Health Stroke Scale score), and aneurysm characteristics (location, topography, rupture or unruptured status, patent vessel angulation, morphology, diameter, neck size, dome/neck ratio, related branches, and previous treatment). Operative data included treated aneurysms, the size of the FD, balloon angioplasty, number of resheath maneuvers, technical complications, and thromboembolic complications. Postoperative follow-up included neurological and systemic complications, in-stent stenosis, device migration, occlusion rate, and neurological status.

Clinical follow-up included neurological examination before the procedure and at 30 days, 90 days, 6 months, and 1 year after the intervention, performed by an independent neurologist. Radiological follow-up with digital subtraction angiography was performed immediately after the procedure and then scheduled for 6 months and 1 year after the treatment. Angiograms were evaluated by 3 experienced neuroradiologists. Noninvasive imaging was not acceptable for follow-up.

Statistical Analyses

Categorical variables are presented as counts and percentages, and continuous variables are presented as the means±SDs and ranges. Fisher exact test was used to verify the association between variables.

Generalized estimating equations were used to evaluate the effect of multiple variables on aneurysm persistence. Adjusted marginal logistic regression (univariable and multivariable) was performed to test the effect of variables of interest on the occlusion rates at 6 months and 1 year.

To assess the effect of many variables on the rate of perioperative complications and adverse events during follow-up, logistic regression (univariable and multivariable) was performed.

The stepwise method was used for variable selection, in which the least significant variable is repeatedly eliminated, until only significant variables remain. R, version 3.1.5, software (Institute for

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 11, 2019

Statistics and Mathematics) was used; $P<0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

Between December 2016 and October 2018, 183 intracranial aneurysms in 146 patients treated in 151 procedures from 7 centers were prospectively enrolled.

Patient Demographics

The mean age of the 146 patients was 55.3±11.9 years, and 82.9% were women. Ninety-four (64.4%) patients were asymptomatic, 42 (28.8%) presented with headache, 19 (13.0%) presented with symptoms due to mass effect, and 6 (3.3%) had ruptured aneurysms. Twenty (10.9%) aneurysms had been treated previously, 4 with clipping and 16 with endovascular treatment (simple coiling or remodeling). Before treatment, 94 patients had an mRS of 0, 32 patients had an mRS of 1, 12 patients had an mRS of 2, and 8 patients had an mRS >2.

Aneurysm Characteristics

Most aneurysms (96.7%) were located at a sidewall, and the neck was situated at the convexity (49.7%) of the parent artery. The most frequent localization was paraophthalmic (61.7%). One hundred sixty-six (90.7%) aneurysms were located in the anterior circulation. There were 158 (86.3%) saccular and 25 (13.7%) nonsaccular aneurysms. A branch originating from the sac was observed in 34 (18.6%) aneurysms. The mean aneurysm was 6.7±5.1 mm in diameter (Table 1). There were 28 large (15.3%) and 3 (1.6%) giant aneurysms.

Treatment Characteristics

The intervention with the DED was successfully accomplished in all patients. Five patients underwent 2 procedures due to bilateral aneurysms. In 15.2% of the interventions, >1 aneurysm was treated during a single procedure, once they were all adjacent to one another. A total of 181 (98.9%) aneurysms were treated with 1 DED. Two devices were removed before total deployment because of twisting, and a second device was implanted successfully. Adjunctive coiling at the same intervention was used in 6% of the aneurysms. Balloon angioplasty was performed in 31 of 151 procedures to achieve perfect wall apposition. The DED was deployed without the need for resheath maneuvers and repositioning in 82.1% of interventions (Table 2).

Primary Effectiveness End Point

Angiographic data were available for 140 aneurysms at 6 months and for 83 aneurysms at 1 year after the intervention. No patient was lost to follow-up. Patients lacking angiographic control did not reach 6 months for imaging follow-up. Of the aneurysms, 113 of 140 (80.7%) met the study's primary effectiveness end point of total occlusion at 6 months. At 1-year follow-up, complete angiographic occlusion was seen in 74 of 83 (89.2%) treated aneurysms (Figure).

Univariable and multivariable logistic regression was performed to identify predictors of persistence after treatment. Saccular morphology of the aneurysm and the presence of a branch arising from the sac were predictors of aneurysm persistence in both analyses. A long duration of follow-up (12 versus 6 months) predicted total occlusion (Table 3).

Table 1. Baseline Characteristics of Patients and Aneurysms

Characteristics		n	%
Sex*	Female	121	82.9
	Male	25	17.1
Hypertension*	No	58	39.7
	Yes	88	60.3
Current smoking*	No	122	83.6
	Yes	24	16.4
Location	Bifurcation	6	3.3
	Sidewall	177	96.7
Topography	ACA distal	1	0.5
	Basilar trunk	4	2.2
	Carotid tip	1	0.5
	Cavernous–ICA	18	9.8
	Communicating–ICA	24	13.1
	MCA–M1	4	2.2
	MCA bifurcation	2	1.1
	Paraophthalmic–ICA	113	61.7
	PCA	1	0.5
	Petrous–ICA	3	1.6
	Vertebral	10	5.5
	Vertebrobasilar	2	1.1
Ruptured	No	177	96.7
	Yes	6	3.3
Aneurysm position according to parent artery	Concavity	33	18.0
	Convexity	91	49.7
	Straight	59	32.2
Morphology	Blister	1	0.5
	Dissecting	11	6.0
	Fusiform	13	7.1
	Saccular	158	86.3
Branch arising from the sac	No	149	81.4
	Yes	34	18.6
Previous treatment	No	163	89.1
	Yes	20	10.9
Mean diameter, mm		6.7±5.1	
Mean neck size, mm		4.8±5.7	
Mean dome/neck ratio		1.5±0.6	

Values are presented as the number of aneurysms (%) unless stated otherwise. Mean values are presented as the mean±SD. ACA indicates anterior cerebral artery; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; and PCA, posterior cerebral artery.

*Percentages are based on the number of patients.

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 11, 2019

Stroke

Table 2. Treatment Characteristics

Variables		n	%
No. of DED/aneurysms	1	181	98.9
	2	1	0.5
	3	1	0.5
Coils associated*	No	172	94.0
	Yes	11	6.0
Balloon angioplasty†	No	120	79.5
	Yes	31	20.5
No. of resheath maneuvers†	0	123	82.1
	1	17	11.3
	2	6	3.9
	3	3	2.0
	4	1	0.7
	5	1	0.7

Values are presented as the number of aneurysms (%) unless stated otherwise. DED indicates Derivo Embolization Device.

*Coils were placed inside the aneurysm at the same procedure of DED deployment.

†In 151 procedures.

Secondary Safety End Points

Of the 146 enrolled patients, 138 (94.5%) were treated without serious adverse events during follow-up, which was the study's secondary safety end point. The follow-up period ranged from 90 days to 1 year (mean, 9.1 months). There were 2 major ischemic strokes (both patients harboring middle cerebral artery aneurysms), 2 transient ischemic attacks, 1 intracerebral hemorrhage (contralateral to aneurysm site), and 1 increase of mass effect (cavernous aneurysm). Two (1.4%) deaths occurred: one patient with an incidental paraophthalmic aneurysm faced DED-related thrombosis 4 days after discharge (related to self-discontinuation of antiplatelets), and another patient harboring a giant, fusiform, basilar trunk, ruptured aneurysm experienced rebleeding 5 days after treatment. No case of amaurosis fugax was observed (Table I in the online-only Data Supplement).

In univariable and multivariable analyses, only location at a bifurcation was significantly related to adverse events during follow-up (Table 4).

Periprocedural complications were observed in 11 (7.3%) procedures. Improper DED expansion was observed in 4 procedures, all of which were related to the proximal portion of the device. All these patients had an uneventful recovery after correction with a balloon angioplasty. Thromboembolic events, all of them related to the DED, occurred in 4 (2.6%) interventions. Patients were treated with intraarterial infusion of abciximab, resulting in 1 ischemic stroke and 3 asymptomatic patients. Other neurological and systemic perioperative adverse events were observed: 1 asymptomatic intracranial bleeding related to vessel perforation during an exchange maneuver and 2 retroperitoneal hemorrhages.

Univariable analysis showed that balloon angioplasty was related to perioperative adverse events. On the contrary, nonruptured status was a protective factor for periprocedural complications. Multivariate analysis

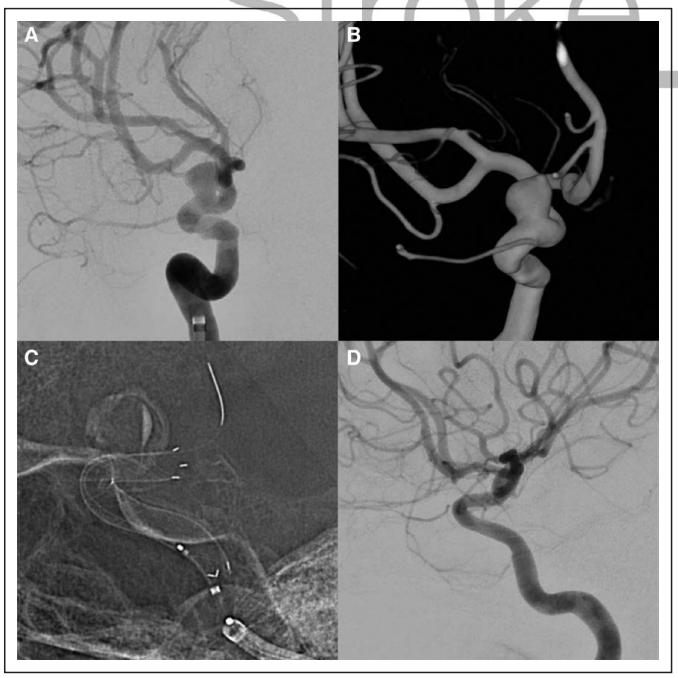


Figure. Example of a treated aneurysm. **A**, Angiography shows an internal carotid artery aneurysm. **B**, Three-dimensional reconstruction reveals a large-neck aneurysm in ophthalmic segment. **C**, Plain radiograph after delivery of the Derivo Embolization Device demonstrates the device fully open and intrasaccular contrast retention. **D**, Six-month control angiography reveals total aneurysm occlusion.

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 11, 2019

Table 3. Univariable and Multivariable Analysis for Aneurysm Persistence

	Univariable			Multivariable		
Variable	OR	95% CI	*P* Value	OR	95% CI	*P* Value
Age, y	0.99	0.95–1.03	0.714	…	…	…
Male sex	1.77	0.52–6.06	0.364	…	…	…
Current smoking	0.7	0.21–2.90	0.702	…	…	…
Hypertension	0.61	0.24–1.56	0.304	…	…	…
Sidewall location	1.18	0.17–8.31	0.869	…	…	…
Morphology (saccular vs other)	6.41	1.04–39.43	0.045	5.66	1.01–31.77	0.049
Angulation (convexity vs other)	1.44	0.57–3.62	0.438	…	…	…
Branch arising from the sac	5.66	1.88–17.02	0.002	6.36	2.11–22.36	0.001
Previous treatment	0.99	0.02–5.07	0.995	…	…	…
Coils associated	0.87	0.10–7.85	0.900	…	…	…
No. of DED=1	0.57	0.08–3.85	0.566	…	…	…
Balloon angioplasty	0.31	0.07–1.34	0.118	0.41	0.09–1.81	0.115
Duration of FU (12 vs 6 mo)	0.44	0.23–0.85	0.014	0.86	0.78–0.95	0.002
Diameter	0.99	0.92–1.08	0.895	…	…	…
Neck	1.03	0.91–1.17	0.641	…	…	…
Dome/neck ratio	0.71	0.37–1.35	0.295	…	…	…

DED indicates Derivo Embolization Device; FU, follow-up; and OR, odds ratio.

demonstrated the effect of the diameter of the aneurysm, ruptured status, and balloon angioplasty on periprocedural complications (Table 5).

In-stent stenosis was observed in 10 (6.6%) patients at 6-month angiography: 6 with <25% stenosis, 2 with 25% to 50% stenosis, and 2 with 50% to 75% stenosis. In 6 of these 10 patients, a 12-month angiography was available, revealing stable stenosis in 3 patients, improvement in 4 patients, and resolution in 3 patients.

Discussion

FDDs introduced a new era in aneurysm treatment. Previously, the efficacy of endovascular treatment usually deteriorated over time, reaching 28.6% of recurrence, especially for large

Table 4. Univariable and Multivariable Analysis for Adverse Events During Follow-Up

	Univariable			Multivariable		
Variable	OR	95% CI	*P* Value	OR	95% CI	*P* Value
Age, y	0.98	0.92–1.04	0.492	…	…	…
Male sex	2.10	0.38–11.51	0.391	…	…	…
Hypertension	0.85	0.18–3.94	0.834	…	…	…
Location (sidewall vs bifurcation)	0.07	0.01–0.49	0.007	0.07	0.01–0.51	0.009
Morphology (saccular vs other)	0.22	0.04–1.03	0.055	0.45	0.06–3.57	0.055
Angulation (convexity vs other)	0.71	0.15–3.29	0.661	…	…	…
Branch arising from the sac	3.25	0.69–15.38	0.137	1.91	0.26–13.8	0.264
Previous treatment	1.33	0.15–11.79	0.796	…	…	…
Unruptured aneurysm	0.22	0.02–2.15	0.191	…	…	…
No. of DED=1	0.08	0.01–1.07	0.056	…	…	…
Coils associated	2.23	0.24–20.41	0.477	…	…	…
Balloon angioplasty	0.63	0.07–5.46	0.678	…	…	…
Diameter	1.09	0.98–1.2	0.110	1.01	0.86–1.17	0.860
Neck	1.13	0.98–1.29	0.100	1.11	0.99–1.25	0.084
Dome/neck ratio	0.52	0.12–2.13	0.359	…	…	…

DED indicates Derivo Embolization Device; and OR, odds ratio.

Stroke

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 11, 2019

Table 5. Univariable and Multivariable Analysis for Periprocedural Complications

	Univariable			Multivariable		
Variable	OR	95% CI	*P* Value	OR	95% CI	*P* Value
Age, y	0.97	0.92–1.01	0.159	0.97	0.9–1.04	0.341
Male sex	1.00	0.21–4.87	1.000	…	…	…
Current smoking	0.95	0.20–4.61	0.949	…	…	…
Hypertension	0.43	0.13–1.43	0.170	0.16	0.03–0.83	0.029
Sidewall location	0.41	0.04–3.86	0.438	…	…	…
Morphology (saccular vs other)	1.97	0.24–16.11	0.525	…	…	…
Angulation (convexity vs other)	2.00	0.57–6.96	0.275	…	…	…
Branch arising from the sac	0.79	0.16–3.79	0.764	…	…	…
Previous treatment	0.69	0.08–5.74	0.734	…	…	…
Unruptured aneurysm	0.15	0.02–0.92	0.040	0.04	0.01–0.54	0.016
No. of DED=1	0.16	0.01–1.93	0.150	…	…	…
Balloon angioplasty	4.52	1.35–15.18	0.015	12.04	2.44–59.44	0.002
Diameter	0.75	0.56–1.00	0.051	0.67	0.48–0.95	0.026
Neck	0.77	0.53–1.12	0.171	0.79	0.45–1.39	0.414
Dome/neck ratio	0.40	0.13–1.29	0.124	…	…	…

DED indicates Derivo Embolization Device; and OR, odds ratio.

and giant aneurysms.[17] However, the opposite was observed with flow diversion: the longer the follow-up, the better the occlusion rates were.[18]

Based on irrefutably good results regarding the treatment of large-to-giant saccular internal carotid aneurysms located at a sidewall, the indications expanded, including aneurysms with different shapes, locations, and sizes.[7–10,18] The present series reflects the greater heterogeneity of treated aneurysms, including 25 (13.7%) nonsaccular aneurysms, 17 (9.3%) located in the posterior circulation, 9 (4.9%) located at or beyond the circle of Willis, 6 (3.3%) located at bifurcations, and only 31 (16.9%) were large or giant aneurysms. Only 18 (9.3%) aneurysms would be eligible according to the criteria of the PUFs trial (Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms).[6]

FD technology still has important limitations. Most devices are compatible only with large (0.027 inches) lumen microcatheters, the constructs are stiff, their full expansion is not completely predictable and reproducible, and thromboembolic events are relatively frequent.[3–5,18] New devices incorporate advances to overcome these limitations. Minimized constructs are compatible with smaller delivery systems: a 0.021-inch microcatheter in FRED Jr (MicroVention, Tustin, CA) and a 0.017-inch microcatheter in SILK Baby (Balt Extrusion, Montmorency, France).[12,19] Both devices and the Pipeline Flex Embolization Device (Medtronic, Irvine, CA) are resheathable and allow repositioning.[12,19,20] Finally, the new target to reduce thromboembolic complications is the modification of the construct surface, as observed in the Pipeline Embolization Device Flex with Shield Technology.[11]

The DED (Acandis, Pforzheim, Germany) is an FD consisting of 24 wires that are looped at the closed distal end and thus result in a braid of 48 wires. All nitinol wires have an inner platinum core and 3 additional radiopaque markers at each flared end, which provide better visibility under radioscopy. A surface modification, named BlueXide, is supposed to improve trackability and reduce thrombogenicity. A 0.027-inch microcatheter is compatible with available device lengths between 15 and 50 mm and diameters between 3.5 and 6 mm. Recapture and repositioning is possible during deployment.[13–16]

Although the DED brings technical improvements, available clinical data on the impact of these developments in safety and efficacy are limited. Akgul et al[14] published the first series in 2016, which included 24 patients harboring 34 aneurysms. A previous version of the DED was also used in addition to the current version. All procedures were successful. General morbidity was 8.4%, and mortality was 4.3%, (1 late aneurysm rupture).

A German group reported 2 series, divided into unruptured and ruptured aneurysms.[15,16] Forty-two nonruptured aneurysms were treated, using multiple devices in 7.2% and adjunctive coiling in 26.2%. Most aneurysms were located in the internal carotid artery (90%), and the mean size was 8.9 mm. Morbidity was restricted to 1 patient with ischemic stroke, and no mortality was observed. Complete aneurysm occlusion was observed in 72.7% of patients at 6-month angiography.[15] In the second series, 10 patients with 11 ruptured aneurysms were treated during the acute phase, including 7 nonsaccular aneurysms. In-stent thrombosis occurred in 1 case. No rebleeding was observed. Total occlusion was obtained in 90% of aneuyrsms.[16]

In this 7-center series of 183 aneurysms, complete aneurysm occlusion was achieved in 80.7% at 6 months and 89.2% at 12 months. Although the characteristics of the treated aneurysms are not the same, comparable results were found with other FDDs.[4–6] Multivariable logistic regression identified the

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 11, 2019

Stroke

presence of a branch arising from the sac, shorter duration of follow-up, and saccular morphology of the aneurysm as predictors of aneurysm persistence.

The incorporation of a vessel into the target aneurysm and persistent runoff into the branch have been repeatedly associated with failure.[21–23] Several trials, especially the long-term results of the PUFs trial, showed that aneurysm occlusion progressively increases after FD treatment, reaching 95.2% at 5 years.[18] On the contrary, saccular morphology has not been described as a risk factor for incomplete occlusion.[21] Most likely, a larger sample would provide a nonsignificant association, different from what was found in the present study (P=0.049). Adjunctive coiling was not found to be a predictor of complete occlusion, which goes against the findings of previous reports.[23,24] These studies have in common a higher proportion of large and giant aneurysms compared with the current study. Thus, one can pose the question of whether the positive effect of coils would play the same role for large and small aneurysms.

The IntrePED study (International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device), which included a more heterogeneous group of aneurysms, reported a morbidity and mortality of 8.4% after treatment with Pipeline. Ischemic stroke rates were 4.7%.[25] Our series revealed similar results.

Among the 11 patients who experienced periprocedural complications, 4 had improper DED expansion. All of them included the proximal opening of the device, with a fish-mouth configuration in 2 patients. Entering the device with a balloon can be challenging. Nevertheless, angioplasty was performed in 2 patients, and device removal and substitution were performed in the remaining patients. The patients had an uneventful recovery. Four (2.7%) patients presented with thromboembolic complications during the procedure, and 1 patient presented with thrombotic complication 4 days after the intervention. These events resulted in 1 death and 1 major stroke. Ruptured lesions, small aneurysm diameter, and balloon angioplasty were identified in the multivariable analysis as risk factors for periprocedural complications. Balloon angioplasty is performed when the flow diverter is not fully expanded. So, angioplasty is presumably a marker of procedural complexity, not a complication factor itself. The effect of small aneurysms on complications could have been overestimated by the small amount of large and giant aneurysms.

Of the 146 enrolled patients, 8 (5.5%) experienced complications related to the procedure during follow-up, including 2 major strokes and 2 deaths. Only location at a bifurcation was associated with adverse events. According to Saleme et al,[10] the rate of new neurological deficits for bifurcation aneurysms treated with FD was 9.4%. Although location at a bifurcation was associated to complications, both deaths occurred in patients harboring sidewall aneurysms. Mortality was not related to location, while one patient experienced device thrombosis after antiplatelet self-discontinuation and another patient experienced rebleeding of a ruptured aneurysm.

The major strength of this study is that it is the largest prospective multicenter series regarding the use of the DED. For a relatively new device, a significant number of patients were accrued, and no eligible patients were lost to follow-up. For a large proportion of patients, angiographic control was available at 6 and 12 months. As the treated aneurysms were heterogeneous, the results could be more representative of the real-life situation. The major limitation is that the follow-up period was relatively short, which may underestimate the complication rates of the DED and the effect of the treatment on occlusion rates. Other important limitations include the recruiting method, which was not consecutive, and no attempt was made to compare the DED with other FDs.

Conclusions

The DED is a safe and effective treatment for intracranial aneurysms. Long-term follow-up and comparative studies are required to provide stronger conclusions on the superiority of this device.

Disclosures

None.

References

1. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ. A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Stroke*. 2007;38:2346–2352. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.479576
2. Fiorella D, Lylyk P, Szikora I, Kelly ME, Albuquerque FC, McDougall CG, et al. Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2009;1:56–65. doi: 10.1136/jnis.2009.000083
3. Pumar JM, Banguero A, Cuellar H, Guimaraens L, Masso J, Miralbes S, et al. Treatment of intracranial aneurysms with the SILK embolization device in a multicenter study. A retrospective data analysis. *Neurosurgery*. 2017;81:595–601. doi: 10.1093/neuros/nyw123
4. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:34–40. doi: 10.3174/ajnr.A2421
5. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*. 2009;64:632–642; discussion 642. doi: 10.1227/01.NEU.0000339109.98070.65
6. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*. 2013;267:858–868. doi: 10.1148/radiol.13120099
7. Pistocchi S, Blanc R, Bartolini B, Piotin M. Flow diverters at and beyond the level of the circle of willis for the treatment of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2012;43:1032–1038. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636019
8. Martínez-Galdámez M, Romance A, Vega P, Vega A, Caniego JL, Paul L, et al. Pipeline endovascular device for the treatment of intracranial aneurysms at the level of the circle of Willis and beyond: multicenter experience. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:816–823. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011355
9. Brinjikji W, Cloft HJ, Fiorella D, Lanzino G, Kallmes DF. Estimating the proportion of intracranial aneurysms likely to be amenable to treatment with the pipeline embolization device. *J Neurointerv Surg*. 2013;5:45–48. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010165
10. Saleme S, Iosif C, Ponomarjova S, Mendes G, Camilleri Y, Caire F, et al. Flow-diverting stents for intracranial bifurcation aneurysm treatment. *Neurosurgery*. 2014;75:623–631; quiz 631. doi: 10.1227/NEU.0000000000000522
11. Martínez-Galdámez M, Lamin SM, Lagios KG, Liebig T, Ciceri EF, Chapot R, et al. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flex embolization device with shield technology: angiographic and safety outcomes at 1-year follow-up. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:396–399. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014204
12. Pierot L, Spelle L, Berge J, Januel AC, Herbreteau D, Aggour M, et al. Feasibility, complications, morbidity, and mortality results at 6 months for aneurysm treatment with the Flow Re-Direction Endoluminal Device: report of SAFE study. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:765–770. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013559

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 11, 2019

13. Ley D, Mühl-Benninghaus R, Yilmaz U, Körner H, Cattaneo GFM, Mailänder W, et al. The derivo embolization device, a second-generation flow diverter for the treatment of intracranial aneurysms, evaluated in an elastase-induced aneurysm model. *Clin Neuroradiol*. 2017;27:335–343. doi: 10.1007/s00062-015-0493-9
14. Akgul E, Onan HB, Akpinar S, Balli HT, Aksungur EH. The DERIVO embolization device in the treatment of intracranial aneurysms: short- and midterm results. *World Neurosurg*. 2016;95:229–240. doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.101
15. Kraus B, Goertz L, Turowski B, Borggrefe J, Schlamann M, Dorn F, et al. Safety and efficacy of the Derivo Embolization Device for the treatment of unruptured intracranial aneurysms: a multicentric study. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:68–73. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-013963
16. Goertz L, Dorn F, Kraus B, Borggrefe J, Schlamann M, Forbrig R, et al. Safety and efficacy of the Derivo Embolization Device for the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:290–295. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014166
17. Piotin M, Spelle L, Mounayer C, Salles-Rezende MT, Giansante-Abud D, Vanzin-Santos R, et al. Intracranial aneurysms: treatment with bare platinum coils–aneurysm packing, complex coils, and angiographic recurrence. *Radiology*. 2007;243:500–508. doi: 10.1148/radiol.2431060006
18. Becske T, Brinjikji W, Potts MB, Kallmes DF, Shapiro M, Moran CJ, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes following pipeline embolization device treatment of complex internal carotid artery aneurysms: five-year results of the Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms Trial. *Neurosurgery*. 2017;80:40–48. doi: 10.1093/neuros/nyw014
19. Möhlenbruch MA, Kizilkilic O, Killer-Oberpfalzer M, Baltacioglu F, Islak C, Bendszus M, et al. Multicenter experience with FRED Jr flow redirection endoluminal device for intracranial aneurysms in small arteries. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1959–1965. doi: 10.3174/ajnr.A5332
20. Brasiliense LBC, Salinas PA, Lopes DK, Nogueira D, Sousa K, Nelson PK, et al. Multicenter study of Pipeline Flex for intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2018;84:E402–E409. doi: 10.1093/neuros/nyy422
21. Shapiro M, Becske T, Nelson PK. Learning from failure: persistence of aneurysms following pipeline embolization. *J Neurosurg*. 2017;126:578–585. doi: 10.3171/2015.12.JNS152065
22. Trivelato FP, Rezende MTS, Ulhoa AC, Afonso LHC, Nakiri GS, Abud DG. Occlusion rates of intracranial aneurysms treated with Pipeline embolization device: the role of branches arising from the sac. *J Neurosurg*. 2019;130:337–673.
23. Bender MT, Colby GP, Lin LM, Jiang B, Westbroek EM, Xu R, et al. Predictors of cerebral aneurysm persistence and occlusion after flow diversion: a single-institution series of 445 cases with angiographic follow-up. *J Neurosurg*. 2019;130:1–9.
24. Lin N, Brouillard AM, Krishna C, Mokin M, Natarajan SK, Sonig A, et al. Use of coils in conjunction with the pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2015;76:142–149. doi: 10.1227/NEU.0000000000000579
25. Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, Boccardi E, Bonafé A, Cekirge S, et al. International retrospective study of the pipeline embolization device: a multicenter aneurysm treatment study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:108–115. doi: 10.3174/ajnr.A4111

American Stroke Association.

Stroke

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 11, 2019

Artigo publicado na Journal of Neurointerventional Surgery (FI = 3.925) em 2018.

J NeuroIntervent Surg: first published as 10.1136/neurintsurg-2018-013842.rep on 24 May 2018. Downloaded from http://jnis.bmj.com/ on 24 May 2018 by guest. Protected by copyright.

CASE REPORT

Recurrence of a totally occluded aneurysm after treatment with a pipeline embolization device

Felipe Padovani Trivelato,[1] Alexandre Cordeiro Ulhôa,[1] Marco Tulio Rezende,[1] Luis Henrique Castro-Afonso,[2] Daniel Giansante Abud[2]

[1]Interventional Neuroradiology, Hospital Felicio Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
[2]Interventional Neuroradiology, Medical School of Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brazil

Correspondence to
Dr Felipe Padovani Trivelato, Interventional Neuroradiology, Hospital Felicio Rocho, Belo Horizonte - MG, 30110-934, Brazil; felipepadovani@yahoo.com.br

Accepted 17 March 2018

SUMMARY

Treatment with a pipeline embolization device (PED) is widely accepted as an excellent option for patients harboring giant, wide neck, saccular intracranial aneurysms. It has been shown to be safe and very effective. We describe a previously unreported case of a large middle cerebral artery aneurysm, related to the carotid tip, that was treated with a PED and coils. The 6 month follow-up angiogram demonstrated complete occlusion of the aneurysm. However, the 9 month angiogram revealed recurrent filling of the aneurysm sac. To our knowledge, this is the first report to describe recanalization of an aneurysm totally occluded on the control angiography after treatment with a PED. Unanswered questions include the mechanism of recanalization and the need for additional control angiograms and MRI following a previous examination revealing total aneurysm occlusion.

BACKGROUND

Flow diverter devices have emerged as an excellent treatment alternative for complex intracranial aneurysms. Their use has increased based on safety and effectiveness studies.[1–4] In addition to the advantages of this endoluminal device, flow diverter stents are notable for durable and definitive results, which has overcome the recanalization phenomenon.[1–3]

The processes underlying successful aneurysm occlusion with the pipeline embolization device (PED) are well known, resulting from intra-aneurysmal stasis leading to thrombosis within the aneurysmal sac, and neointimal overgrowth of the construct.[1] Some mechanisms of aneurysm persistence are proposed.[5] However, several clinical trials have demonstrated that once the aneurysm is completely occluded, no recanalization is observed.[2–4]

We present a patient harboring a large, wide neck, side wall aneurysm, adjacent to the internal carotid artery bifurcation, who experienced recurrent filling of the sac after angiography at 6 months showed complete occlusion of the aneurysm. To our knowledge, this is the first reported case of an aneurysm treated with a PED, totally occluded at the first angiographic follow-up, which on a subsequent angiogram revealed recurrent filling of the aneurysm, introducing the concept of recanalization in flow diversion.

CASE PRESENTATION

A 73-year-old woman presented with a 4 month history of intermittent headaches. She had no history of smoking, but had systemic hypertension. The neurological examination was normal.

INVESTIGATIONS

MRI revealed a left, well circumscribed, round, uniformly enhancing lesion at the internal carotid bifurcation region. There was no edema surrounding the lesion. An angio CT showed a 21 mm wide necked aneurysm, located at the origin of the middle cerebral artery, very close to the internal carotid artery bifurcation. The angiogram confirmed that the tip of the internal carotid artery was spared (figure 1).

TREATMENT

Endovascular treatment was performed because of the large volume of the aneurysm. Simple coiling was not possible because of the broad neck. Stent or balloon assisted coiling could possibly cause a mass effect because of the high volume of coils necessary to occlude the aneurysm, and the chance of recanalization would not be negligible. Thus it was planned to treat the aneurysm with a flow diverter device from the middle cerebral artery to the internal carotid artery. Considering the large diameter of the

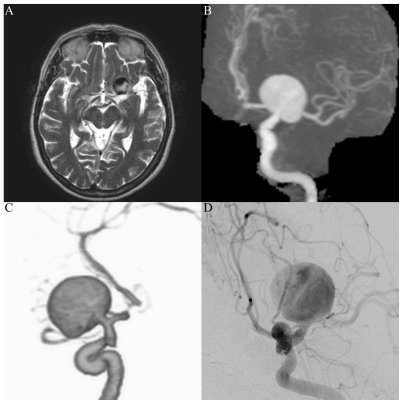


Figure 1 (A) MRI shows a left, well circumscribed, round lesion at the internal carotid bifurcation region. (B, C) An angio CT reveals a large aneurysm, located at the origin of the middle cerebral artery, close to the internal carotid artery (ICA) bifurcation. (D) The angiogram demonstrates that the ICA bifurcation is not involved.

Check for updates

To cite: Trivelato FP, Ulhôa AC, Rezende MT, *et al*. *BMJ Case Rep* Epub ahead of print: [*please include* Day Month Year]. doi:10.1136/neurintsurg-2018-013842.rep

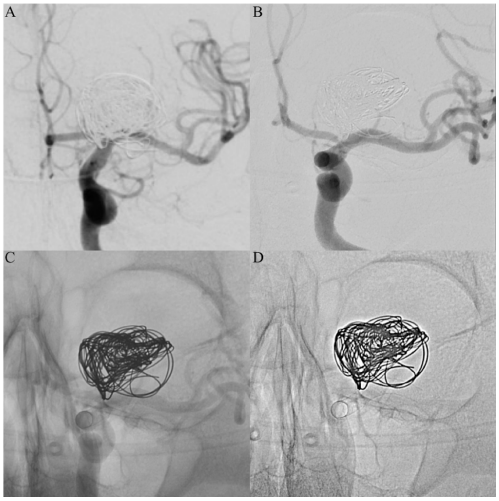


Figure 2 (A) Immediate control angiography showing deployment of the pipeline embolization device (PED) plus coils. (B) The 6 month control angiogram reveals total occlusion of the aneurysm. (C, D) Note the PED totally covering the neck of the aneurysm.

aneurysm, and the risk of rupture before complete occlusion was achieved, it was decided to use a small amount of coils in order to promote faster occlusion without causing a mass effect.

The patient was asked to take clopidogrel (75 mg) and aspirin (100 mg) for 5 days prior to the treatment, and for 6 months afterwards. Under general anesthesia, access to the aneurysm was performed in a standard fashion.

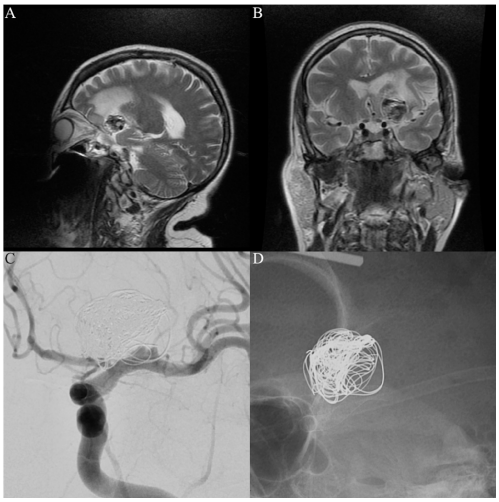


Figure 3 (A, B) The 9 month MRI demonstrates edema surrounding the aneurysm. (C) Late angiography shows recanalization of the previously totally occluded aneurysm. (D) Note the pipeline embolization device is located at the same position, covering the neck.

A PED 4.0×25 mm (Medtronic, Irvine, California, USA) was deployed from the M1 to the internal carotid artery, covering the aneurysm neck. Contrast stagnation was observed inside the aneurysm. Through a jailed microcatheter, 10 Target coils (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA) were implanted inside the sac. Immediate angiography revealed subtotal aneurysm occlusion, but inadequate stent to vessel wall apposition in the internal carotid artery. A 4×10 mm Transform C balloon (Stryker Neurovascular) was used to perform angioplasty and achieve optimal flow diverter apposition (figure 2).

OUTCOME AND FOLLOW-UP

The patient had an uneventful recovery. She had one follow-up angiogram at 6 months which showed complete aneurysm occlusion, without neointimal hyperplasia. At that time, clopidogrel was discontinued and the patient was maintained on aspirin.

However, 9 months after treatment, the patient presented with right sided hemiballism. MRI revealed a small area of frontal edema, adjacent to the aneurysm. Diffusion weighted imaging did not show any ischemic lesion. Due to this unusual presentation, angiography was performed and demonstrated construct patency but recurrent filling of the aneurysm sac (figure 3).

The patient improved spontaneously. She did not present with any other involuntary movement. Given that the patient was currently asymptomatic, and the residual aneurysm filling was small, aspirin was discontinued and no other treatment was proposed. Follow-up MRI and angiogram will be performed 1 year after treatment.

DISCUSSION

In an increasing number of cerebrovascular centers, the PED has become a firstline option for unruptured, large, sidewall cerebral aneurysms. Compared with traditional embolization techniques, flow diverters have proved to be at least as safe, and provide adequate and stable occlusion in the long term.[1–3]

Contrary to other traditional treatment modalities, the longer the follow-up, the higher the probability of total aneurysm occlusion after treatment with flow diverters.[1] Lang *et al*[5] reported continuous growth of an aneurysm treated with a flow diverter. It is not certain that the aneurysm was totally occluded before it started increasing in volume. Follow-up evaluation was done with angio CT, which is not the gold standard for assessing flow diverters.

Iihara *et al*[6] described a patient harboring a partially thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery. Endovascular trapping had been performed. Although there was no angiographically demonstrated evidence of filling, the aneurysm continued to enlarge. MRI demonstrated residual filling of the sac. The patient underwent craniotomy. Marked development of the vasa vasorum on the occluded segment was observed. Therefore, a totally occluded aneurysm may present with continuous growth via the vasa vasorum.[7] That is why MRI is very important to evaluate the efficacy of treatment. Aneurysm volume reduction should be expected. On the other hand, angiography evaluates only the lumen of the parent vessel.

The PED is the most studied flow diverter device, and no recanalization of a previously angiographically occluded aneurysm has been reported.[2 3] However, in 2016, Zhang reported recurrence of a completely occluded aneurysm treated with a Tubridge flow diverter.[8]

As the aneurysm in our case was not located at a bifurcation, and it had a very wide neck, involving the parent artery circumferentially, dissection is a possible etiology. In a recent review, complete occlusion rate at the latest follow-up of dissecting

J NeuroIntervent Surg: first published as 10.1136/neurintsurg-2018-013842.rep on 24 May 2018. Downloaded from http://jnis.bmj.com/ on 24 May 2018 by guest. Protected by copyright.

Learning points

- Flow diverters are widely accepted as the first choice to treat sidewall complex aneurysms.
- Flow diverter devices are notable for durable and definitive results.
- This is the first report to describe recanalization after treatment with a pipeline embolization device.
- The mechanism of recanalization is not well known.
- Long term follow-up is mandatory after treatment with flow diverters.

aneurysms treated with a PED was approximately 70%.[9] Considering that these aneurysms are characterized by a dynamic behavior, careful follow-up is mandatory.

Several mechanisms are related to flow diverter treatment failure, including inadequate aneurysm coverage, pre-existing stents, and endoleak.[5] None of these mechanisms can explain the recanalization in our case. Another mechanism that could explain the recurrent filling in our case could be branch vessel runoff. However, a lenticulostriate artery arising from the M1 aneurysm was not identified. Thrombus organization inside the aneurysm sac, until neointimal formation occurs and totally covers the aneurysm neck, may play a role in the recanalization phenomenon.

Considering the low risk of rupture in our case, we decided to wait and perform another angiogram, expecting late occlusion of the aneurysm. Although an alternative option would be retreatment by deploying another PED, it is not clear if multiple PEDs would increase the occlusion rate.[10]

Although the PED is one of the most studied devices in interventional neuroradiology, long term follow-up is mandatory to allow stronger conclusions to be drawn about durability. Whether or not additional angiography is necessary after a previous angiogram has shown complete aneurysm occlusion remains unclear. MRI should be considered as part of the follow-up protocol.

Contributors FPT helped to conceive the study, and drafted and approved the manuscript. ACU helped to conceive the study and the study design, helped with revision of the manuscript, and gave final approval of the manuscript. MTR and LHC-A participated in data acquisition, editing of the figures, revision of the manuscript, and final approval of the manuscript. DGA conceived the study, revised the manuscript critically, and approved the final manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval The ethics committee and review board of the institutions approved the study.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement Not applicable.

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1 Fiorella D, Lylyk P, Szikora I, *et al*. Curative cerebrovascular reconstruction with the pipeline embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2009;1:56–65.
2 Kallmes DF, Brinjikji W, Cekirge S, *et al*. Safety and efficacy of the pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms: a pooled analysis of 3 large studies. *J Neurosurg* 2017;127:775–80.
3 Becske T, Brinjikji W, Potts MB, *et al*. Long-term clinical and angiographic outcomes following pipeline embolization device treatment of complex internal carotid artery aneurysms: five-year results of the pipeline for uncoilable or failed aneurysms trial. *Neurosurgery* 2017;80:40–8.
4 Shapiro M, Becske T, Nelson PK. Learning from failure: persistence of aneurysms following pipeline embolization. *J Neurosurg* 2017;126:578–85.
5 Lang ST, Assis Z, Wong JH, *et al*. Rapid delayed growth of ruptured supraclinoid blister aneurysm after successful flow diverting stent treatment. *J Neurointerv Surg* 2017;9:e16.
6 Iihara K, Murao K, Sakai N, *et al*. Continued growth of and increased symptoms from a thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery after complete endovascular occlusion and trapping: the role of vasa vasorum. Case report. *J Neurosurg* 2003;98:407–13.
7 Dehdashti AR, Thines L, Willinsky RA, *et al*. Symptomatic enlargement of an occluded giant carotid-ophthalmic aneurysm after endovascular treatment: the vasa vasorum theory. *Acta Neurochir* 2009;15:1153–8.
8 Zhang X, Lv N, Wang C, *et al*. Late recurrence of a completely occluded large intracranial aneurysm treated with a Tubridge flow diverter. *J Neurointerv Surg* 2017;9:e6.
9 Patel PD, Chalouhi N, Atallah E, *et al*. Off-label uses of the pipeline embolization device: a review of the literature. *Neurosurg Focus* 2017;42:E4–10.
10 Chalouhi N, Tjoumakaris S, Phillips JL, *et al*. A single pipeline embolization device is sufficient for treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:1562–6.

J Neurointervent Surg: first published as 10.1136/neurintsurg-2018-013842.rep on 24 May 2018. Downloaded from http://jnis.bmj.com/ on 24 May 2018 by guest. Protected by copyright.

Artigo publicado na Child's Nervous System (FI = 1.327) em 2017.

Childs Nerv Syst
DOI 10.1007/s00381-016-3334-5

CASE REPORT

Pipeline embolization device for the treatment of a traumatic intracranial aneurysm in a child

Felipe Padovani Trivelato[1] · Marco Túlio Salles Rezende[1] · Luiz Venâncio Fonseca[1] · Lucas Eduardo Bonadio[1] · Alexandre Cordeiro Ulhôa[1] · Daniel Giansante Abud[2]

Received: 18 October 2016 / Accepted: 29 December 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract
Introduction Traumatic intracranial aneurysms in children are rare and may occur as the result of closed or penetrating head trauma. Their natural history seems to be more aggressive. Most traumatic aneurysms have complex shape, tending to have a large neck or even a fusiform morphology.
Case report We present a case of a traumatic carotid artery aneurysm in a 9-year-old girl that was successfully treated with pipeline embolization device.
Discussion Due to its dissecting nature, wall friability and lack of a substantial neck can make surgical clipping and selective coiling difficult and risky. Although endovascular parent artery occlusion is the best approach in the acute phase, in some situations it is not possible or very risky. In such scenario the use of flow diverter devices would be an alternative approach. Additionally, we discuss the potential advantages and risks of flow diverter deployment inside a developing vessel.

Keywords Aneurysm · Child · Embolization · Flow diverter · Trauma

✉ Felipe Padovani Trivelato
felipepadovani@yahoo.com.br

[1] Division of Interventional Neuroradiology, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

[2] Division of Interventional Neuroradiology, Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Introduction

Intracranial aneurysms are rare in childhood, with the prevalence reported to range from 0.5 to 5% [1–5]. Aneurysms in this population exhibit features that differ significantly from those in adults [2, 4, 6]. There is a higher incidence of unusual anatomic locations and male predominance and a higher incidence of uncommon etiologies, such as infection, dissection, and trauma [1–5].

Traumatic aneurysms are uncommon and constitute less than 1% of all intracranial aneurysms in large series [5]. They may occur as the result of closed or penetrating head trauma [7]. Although there has been a significant shift from microsurgical treatment towards endovascular management of cerebral aneurysms due to better outcomes and lower rates of procedural complications, traumatic pediatric aneurysms are very distinct lesions [2, 4, 5]. Therefore, one cannot assume that all treatment strategies used in adults are immediately applicable to a younger population [8, 9].

Once traumatic aneurysm wall does not contain the normal layers of an arterial wall, their natural history seems to be more aggressive and their treatment imposes specific challenges [5, 10]. While dealing with broad neck and complex aneurysms, the assistance of adjunctive techniques, such as balloons, stents, and flow diverters is mandatory to make endovascular treatment possible [8].

Literature information about the use of stents and flow diverter devices in children is extremely scarce [2, 8, 9]. Vessel response to growth in the presence of an endoluminal device is not known [8, 11]. Additionally, the use of antiplatelets in this population in order to prevent thrombogenic complications is not defined [8, 11].

We present a case of a traumatic carotid artery aneurysm that was successfully treated with pipeline embolization device. To our knowledge, this is the first report of a child harboring a traumatic carotid artery aneurysm treated with a flow diverter device.

Published online: 07 January 2017

Case report

A 9-year-old girl was admitted to the emergency department with a history of a car accident and polytrauma. Her development had been normal, and she had no history of other diseases. She presented with splenic trauma, right superior limb fracture, and severe head trauma. She was intubated, and computed tomography (CT) scan demonstrated left frontal lobe contusion, left parietal lobe contusion, and left orbit fracture, involving the optic channel and superior orbital fissure. No vascular lesion or intracranial bleeding was identified (Fig. 1). Brain lesions were medically treated. She was submitted to splenectomy and osteosynthesis of right radius. She was discharged after 20 days with grade 4 right hemiparesis, left eye amaurosis, and left third nerve palsy. Control CT scan showed no major complications.

After 30 days, in order to evaluate left optic and oculomotor nerve lesions, a magnetic resonance was performed. It revealed an aneurysm of the left supraclinoid internal carotid artery. We decided to perform a cerebral angiogram. A 5F sheath was inserted into the right femoral artery, and angiography was performed with a 5F vertebral catheter. The cerebral angiogram demonstrated a 17-mm aneurysm of the communicating segment of the left internal carotid artery, with a large neck, just proximal to the anterior choroid artery origin. Endovascular treatment was planned.

We considered that optimal endovascular treatment should occlude the aneurysm and decrease mass effect. Trapping of internal carotid artery, even keeping the carotid tip patent and thus flow to middle cerebral artery territory via anterior communicating artery, was excluded because it would lead to ischemia due to anterior choroid artery occlusion, which was very close to the aneurysm neck. Simple coiling and balloon-assisted coiling were not possible because of the very large neck. Additionally, it would increase the mass effect and the chance of recanalization would not be negligible.

Despite scarce information in literature, it was decided to treat the aneurysm with a flow diverter device to promote aneurysm occlusion. Since the patient would require aspirin plus clopidogrel, and because of the traumatic nature of the aneurysm, it was decided to place a small amount of coils, fearing early hemorrhagic complications associated to aneurysm rupture. These coils would promote faster aneurysm occlusion without significantly increasing mass effect. It was chosen to begin clopidogrel 1 mg/kg and aspirin 4 mg/kg 7 days prior to endovascular treatment.

A bilateral femoral approach was obtained to allow simultaneously navigation of two microcatheters (jail technique). Under general anesthesia and anticoagulation, a 5F guiding catheter (Stryker Neurovascular, CA, USA) was placed into the left common carotid artery to coaxially navigate an Excelsior SL10 microcatheter (Stryker Neurovascular, CA, USA) and place it inside the aneurysm sac. Angiography showed that aneurysm size increased to 30 mm, compared with diagnostic angiogram performed 7 days before.

A triaxial system was used to achieve good support for pipeline embolization device (PED) navigation: a long 6F introducer (Terumo, Tokyo, Japan) was placed within the cervical portion of the left internal carotid artery, a 6F guiding catheter (Neuron, Penumbra, Alameda, CA, USA) was then

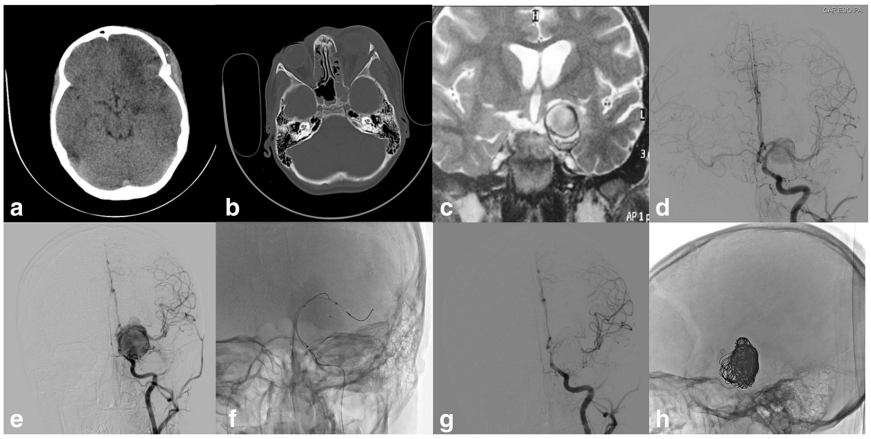


Fig. 1 **a**, **b** CT scan 15 days after trauma demonstrates left frontal contusion and orbital fracture but no vascular anomaly. **c** MRI 30 days after trauma shows an aneurysm of the left supraclinoid internal carotid artery. **d** Angiogram demonstrates a 17-mm aneurysm of the communicating segment of the left internal carotid artery. **e** Angiogram reveals an aneurysm size increase (7 days after diagnostic angiography). **f** Deployment of pipeline embolization device from left M1 to carotid artery with a jailed microcatheter. **g** Final angiogram shows total aneurysm occlusion. **h** Cast of coils

navigated into the left petrous internal carotid artery, and finally, the delivery microcatheter (Marksman, Covidien, USA) was navigated distally to the aneurysm neck toward the left M1 segment for subsequent deployment of the flow diverter. A PED 3.0 × 20 mm was first deployed covering the aneurysm neck, from the left M1 segment to the left ophthalmic segment. Despite marked contrast stagnation inside the sac, a small number of coils (Target, Stryker Neurovascular, Fremont, CA, USA) were inserted promoting total aneurysm occlusion.

The child had an uneventful recovery. Control after 6 months demonstrated persistence of total occlusion. She has very mild right side hemiparesis and left eye amaurosis. Left oculomotor nerve palsy improved partially.

Discussion

Intracranial aneurysms in the pediatric population are uncommon and often complex [2, 4]. Thus, there is limited experience with these lesions, and most published series are small [1, 3]. Moreover, unusual etiologies, like trauma, tend to be more frequent [7]. Reported locations are the vertebral, internal carotid, anterior cerebral, and middle cerebral arteries [3, 5]. These intracranial arteries are more vulnerable to injuries when they travel adjacent to skull fractures or even normal structures like the falx, tentorial edge, or sphenoid wing [5].

Disruption of internal elastic lamina is a characteristic histopathological feature of saccular intracranial aneurysms. On the other hand, in traumatic aneurysms, there is disruption across the intima, internal elastic lamina, and media layers of the arterial wall, with or without an intact adventitia [7]. When the intima is also fragmented, hematoma in the surrounding tissue prevents blood extravasation [5].

In the present case, the child had a high-energy head trauma. CT at discharge showed no aneurysm. Although this is not the best method to diagnose aneurysms, an aneurysm with 17-mm of diameter would be identified. Additionally, comparing the angiography at diagnosis with the angiography of the intervention day (7 days of interval), the aneurysm increased in size. This finding is very characteristic of a traumatic lesion.

Traumatic aneurysms in child pose two different problems. First, the treatment of an intracranial aneurysm in the scenario of head and systemic trauma is challenging, especially when dealing with low-weighing child [5]. Additionally, most traumatic aneurysms have complex shape, tending to have a large neck or even a fusiform morphology, with no well-defined neck at all [1, 5, 7]. Thus, selective occlusion of this type of aneurysm is often impossible, either with surgical or endovascular treatment [6, 7, 10].

Traumatic intracranial aneurysms have a high rate of rupture, and they tend to keep growing, as in the reported case [5, 6, 10]. Therefore, they need to be detected early and treated aggressively. Unfortunately, due to its dissecting nature, wall friability and lack of a substantial neck can make surgical clipping difficult and even risky [5, 7, 9, 12–14].

Bell et al. [13] reported a series of 64 craniocervical vascular injuries. Twenty-four aneurysms were treated endovascularly. The parent artery was preserved in 12 cases (50%). On the other hand, 13 aneurysms were treated surgically. Four of 13 surgical cases resulted in preservation of the parent artery (30.8%). Therefore, in most cases, it was not possible to selectively clip the aneurysm neck.

Additionally, Alawi et al. [15] reported a series of 1120 children submitted to aneurysm treatment. Overall in-hospital mortality was higher in the surgical clipping group compared with the coil embolization group (6.09 vs 1.65%, respectively).

On the other hand, recanalization after coiling alone is almost certain [8]. Therefore, deconstructive modalities of treatment like trapping or parent vessel occlusion, performed either surgically or endovascularly, have predominated for managing those lesions [2, 7, 10]. We consider endovascular treatment as an excellent alternative [5, 9]. A minimally invasive approach that avoids craniotomy, brain retraction, and surgical vessel manipulation is always desired, especially in multiple trauma patients [5].

Although endovascular parent artery occlusion is the best approach in the acute phase, in some situations, it is not possible or very risky [5, 7]. The lack of collateral blood circulation and the presence of perforating vessels in the involved segment make selective treatment mandatory [1, 7, 10].

In such scenario, the use of flow diverter devices would be theoretically the most adequate choice [9]. Besides keeping the parent artery patent, it leads to neointimal formation and provides endoluminal matrix for endothelial growth and vessel remodeling [2, 9, 10, 12]. To date, no recurrence has been reported after documented obliteration of an aneurysm treated with flow diverters [2]. However, while dealing with an aneurysm with a high rate of bleeding and rebleeding, immediate occlusion rates are quite low [9]. Thus, in order to prevent early bleeding, association of coils is strongly recommended.

While the use of intracranial stents and flow diverters is widely studied in adult population, there is scarce information about its employ in children. There are only few reports, especially about flow diverters [2, 8, 9, 12]. An important issue to have into account is the growth of the arteries. Arat et al. measured intracranial vessels of adults and children after performing DSA and found that the ICA and ACA reach almost their full diameter by the age of 4 years, and MCA has an approximately adult diameter at the 6 months of life [8].

Additionally, the ideal antiplatelet therapy and dose for children undergoing neurovascular procedures are unknown. They are based exclusively on adult and or cardiologic data [8, 11]. Moreover, antithrombotic therapy in the setting of trauma may be problematic.

To our knowledge, the first case of a child (13-year-old) treated successfully with a flow diverter has been published in 2009 [14]. A basilar trunk aneurysm was treated with seven serially placed, telescoping pipeline embolization devices [14].

In 2016, additionally to three new reported cases of pediatric aneurysms, Vargas have found 11 previously reported children treated with flow diverter device [9]. Most aneurysms were incidental or presented with mass effect. Locations included the basilar artery and the cavernous internal carotid artery more frequently. Many of them were classified as dissecting or vasculopathic, with a fusiform morphology. Both SILK and PED were used, with a high rate of multiple overlapping devices. No complications related to the treatment were mentioned [9].

Flow diverters for the management of pediatric traumatic aneurysms seem to be a safe and an effective option. This treatment has some advantages: (1) it avoids craniotomy, (2) it keeps the parent vessel patent, (3) it have high rates of total occlusion, and (4) no recurrence. However, some potential disadvantages are (1) the use of dual antiplatelet therapy in the setting of trauma and the (2) need for coil association in order to promote immediate occlusion, which increases costs. Furthermore, it should be avoided in very young children because of lack of data about the behavior of the endoluminal device inside a developing vessel.

Conclusion

Trapping continues to be the best approach in the acute phase of a ruptured traumatic aneurysm; but sometimes, when there is lack of collateral blood circulation and or presence of perforating vessels in the involved segment, flow diverters should be considered.

A greater number of cases with long-term follow-up and comparative studies are necessary to allow drawing conclusions about the safety and superiority of this technique.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Ikeda DS, Marlin ES, Shaw A, Powers CJ (2014) Successful endovascular reconstruction of a recurrent giant middle cerebral artery aneurysm with multiple telescoping flow diverters in a pediatric patient. Pediatr Neurosurg 50:88–93
2. Navarro R, Brown BL, Beier A, Ranalli N, Aldana P, Hanel RA (2015) Flow diversion for complex intracranial aneurysm in young children. J Neurosurg Pediatr 15:276–281
3. Saraf RS, Shrivastava M, Siddhartha W, Limaye U (2012) Intracranial pediatric aneurysms: endovascular treatment and its outcome. J Neurosurg Pediatrics 1:230–240
4. Takemoto K, Tateshima S, Golshan A, Gonzalez N, Jahan R, Duckwiler G, Vinuela F (2014) Endovascular treatment of pediatric intracranial aneurysms: a retrospective study of 35 aneurysms. J Neurointervent Surg 6:432–438
5. Trivelato FP, Rezende MTS, Ulhôa AC, Giannetti AV (2011) Endovascular treatment of a traumatic carotid artery aneurysm after endoscopic arachnoid cyst fenestration. Childs Nerv Syst 27:1329–1332
6. Egemen E, Massimi L, Di Rocco C (2012) Iatrogenic intracranial aneurysms in childhood: a case-based update. Childs Nerv Syst 28: 1997–2004
7. Ogilvy CS, Tawk RG, Mokin M, Yang X, Levy EI, Hopkins LN, Siddiqui AH (2011) Stent-assisted coiling treatment of pediatric traumatic pseudoaneurysm resulting from tumor surgery. Pediatr Neurosurg 47:442–448
8. Requejo F, Lipsich F, Jaimovich R, Zuccaro G (2016) Neurovascular stents in pediatric population. Chils Nerv Syst 32: 505–509
9. Vargas SA, Diaz C, Herrera DA, Dublin AB (2016) Intracranial aneurysms in children: the role of stenting and flow-diversion. J Neuroimaging 26:41–46
10. Faria MB, Castro RN, Lundquist J, Scrivano E, Ceratto R, Ferrario A, Lylyk P (2011) The role of the pipeline embolization device for the treatment of dissecting intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 32:2192–2195
11. Mohanty S, Vaidyanathan B (2013) Anti-platelet agents in pediatric cardiac practice. Ann Pediatr Cardiol 6:59–64
12. Zarzecka A, Gory B, Turjman F (2014) Implantation of two flow diverter devices in a child with a giant, fusiform vertebral artery aneurysm: case report. Pediatr Neurol 50:185–187
13. Bell RS, Vo AH, Roberts R, Wanebo J, Armonda RA (2010) Wartime traumatic aneurysms: acute presentation, diagnosis, and multimodal treatment of 64 craniocervical arterial injuries. Neurosurgery 66:66–79
14. Fiorella D, Kelly ME, Albuquerque FC, Nelson PK (2009) Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device. Neurosurgery 64:212–217
15. Alawi A, Edgell RC, Elbabaa SK, Callison RC, Khalili YA, Allam H, Alshekhlee A (2014) Treatment of cerebral aneurysms in children: analysis of the kids inpatient database. J Neurosurg Pediatr 14(1):23–30