



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Grau das Malformações Arteriovenosas Cerebrais sem ruptura e o risco de acidente vascular cerebral e morte em pacientes não tratados

Diego Sgarabotto Ribeiro

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Stefani

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2018



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Grau das Malformações Arteriovenosas Cerebrais sem ruptura e o risco de acidente vascular cerebral e morte em pacientes não tratados

Diego Sgarabotto Ribeiro

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Stefani

Porto Alegre, 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Ribeiro, Diego Sgarabotto
Grau das Malformações Arteriovenosas Cerebrais sem
ruptura e o risco de acidente vascular cerebral e
morte em pacientes não tratados / Diego Sgarabotto
Ribeiro. -- 2018.
243 f.
Orientador: Marco Antonio Stefani.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Transtornos Cerebrovasculares. 2. Malformações
Arteriovenosas Intracranianas. 3. Hemorragias
intracranianas. 4. Fatores de Risco. I. Stefani, Marco
Antonio, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

À minha família,
fonte de inspiração e incentivo contínuos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu mentor e orientador, Prof. Dr. Marco Antonio Stefani, pelos ensinamentos, incentivo e por possibilitar meu acesso ao mundo acadêmico e científico.

Agradeço ao Prof. Dr. Jay P. Mohr, da Columbia University em Nova Iorque, pelo apoio, colaboração e ensinamentos para a elaboração deste trabalho. Especial agradecimento também ao Instituto de Neurologia do Centro Médico da Universidade Columbia, em Nova Iorque, EUA.

Agradeço ao grupo internacional de pesquisadores do ensaio clínico randomizado de malformações arteriovenosas cerebrais não rotas - ARUBA.

Muita gratidão à equipe de funcionários e professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da UFRGS.

À equipe de bibliotecárias do ICBS e da FAMED da UFRGS, pelo suporte técnico prestado para a redação e formação do trabalho.

À Prof.^a Dra. Roberta de Alencar Rodrigues pelo apoio e ajuda prestada na formatação e organização deste trabalho.

À Prof.^a Dra. Elvira Alicia Aparicio Cordero pelo apoio e ajuda prestada na revisão, edição e padronização deste trabalho.

Ao publicitário e especialista em marketing digital Guilherme Sgarabotto Ribeiro, pela colaboração e dedicação empregadas na confecção de figuras, ilustrações e gráficos do presente trabalho.

Ao Prof. Dr. Frank Gaillard, editor chefe do site da *internet* www.radiopaedia.org e radiologista do Royal Melbourne Hospital, na Austrália, por disponibilizar imagens diagnósticas para ilustrar este trabalho.

RESUMO

Introdução: As malformações arteriovenosas cerebrais (MAVs) são lesões complexas com potencial de causar hemorragia intracraniana (HIC). Estima-se que as taxas anuais de HIC em MAVs não tratadas situam-se entre 2% a 4%. A correlação entre as características de imagem presentes ao diagnóstico das MAVs, com o risco de apresentação hemorrágica inicial e com o risco de hemorragia subsequente é valiosa para prever a evolução destas lesões. Neste contexto, as MAVs não tratadas e não rotas são de especial interesse para pesquisa, e uma análise prospectiva com seguimento destas lesões poderá revelar fatores que predispõem à hemorragia. A relação entre os graus das MAVs (classificação de Spetzler-Martin) e o risco de hemorragia é muito debatida. Existe discordância sobre o papel dos parâmetros que determinam o grau da MAV (tamanho da lesão, tipo de drenagem venosa e localização cerebral) como fatores de risco para ocorrência de hemorragia. O ensaio clínico randomizado envolvendo MAVs cerebrais sem hemorragia - estudo ARUBA (*A Randomized trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations*), forneceu os primeiros resultados de um ensaio randomizado envolvendo MAVs não rotas. Os dados do ARUBA oferecem oportunidade para novos estudos sobre riscos de hemorragia em MAVs não rotas. **Objetivo:** Utilizar dados publicados no ARUBA para avaliar a relação entre os graus das MAVs não rotas e não tratadas e o risco de acidente vascular cerebral (AVC) subsequente e morte na história natural dessas lesões. **Método:** Estudo prospectivo que analisou coorte de pacientes (idade ≥ 18 anos) com MAVs não rotas que participaram do braço randomizado para receber tratamento conservador (observação, tratamento clínico), que integrou o ARUBA. Este estudo disponibilizou dados de sua análise “as treated” (como foram realmente tratados) para o grupo de tratamento conservador (MAVs não rotas e não tratadas). As MAVs foram estratificadas em graus (Spetzler-Martin). Para a análise de dados, a variável grau das MAVs foi dicotomizada em categorias: as MAVs dos graus I e II foram consideradas lesões de baixo grau; as MAVs dos graus III e IV foram consideradas de alto grau. Não houve registros de MAVs de grau V. O desfecho primário foi a ocorrência de AVC sintomático (hemorrágico ou isquêmico) ou morte por qualquer causa. A análise estatística foi realizada considerando as variáveis categóricas de alto ou baixo grau e correlacionando-as com a ocorrência do desfecho em cada categoria. Foi utilizado o teste exato de Fisher com valor de $p < 0,05$ e intervalos de confiança (IC) de 95%. **Resultados:** A amostra final do ARUBA foi de 223 pacientes randomizados. O grupo de tratamento conservador utilizado no estudo atual contou com 123 pacientes (“as treated”). Entre estes, 71 (57,7%) apresentaram lesões de baixo grau (I e II) e 52 (42,2%) de alto grau (III e IV). Do total de 10 (8,13%) desfechos primários, 3 (4,22%) ocorreram em MAVs de baixo grau e 7 (13,46%) em MAVs de alto grau. A correlação dos desfechos entre as categorias de graduação não demonstrou resultado significativo ($p = 0,0942$; RR = 0,319; IC 95%: 0,085 - 1,157). **Conclusão:** A análise da coorte de pacientes com MAVs não rotas e não tratadas do ARUBA demonstrou que as categorias de graduação (escala de Spetzler-Martin) não foram associadas ao desfecho de AVC subsequente ou morte. Este resultado levanta a questão de saber se é possível prever quais pacientes irão sangrar com base no grau da lesão, fornecendo um ponto de partida para mais investigações.

Palavras-chave: Transtornos Cerebrovasculares. Malformações Arteriovenosas Intracranianas. Hemorragias intracranianas. Fatores de Risco.

ABSTRACT

Background: Brain arteriovenous malformations (AVMs) are complex lesions with potential to cause intracranial hemorrhage (ICH). Annual rates of ICH in untreated AVMs are estimated to range from 2% to 4%. The correlation between imaging characteristics present at the diagnosis of AVMs, with the risk of initial hemorrhagic presentation and with the subsequent (future) risk of hemorrhage, is valuable in predicting the evolution of these lesions. In this context, unruptured and untreated brain AVMs are of particular interest for research, and a prospective analysis of patients with this type of lesions may reveal which factors predispose to hemorrhage. The relationship between AVM grades (Spetzler-Martin classification) and the risk of hemorrhage is much debated. There is disagreement about the role of parameters that determine AVM grade (lesion size, venous drainage type and cerebral location) as risk factors for hemorrhage. The randomized clinical trial involving brain AVMs without hemorrhage - ARUBA study (A Randomized trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations), provided the first results of a randomized trial involving unruptured AVMs. ARUBA data offers opportunity for further studies on the risks of bleeding in unruptured AVMs. **Aim:** To use published data from ARUBA to assess the relationship between the grades of unruptured and untreated brain AVMs and the risk of subsequent stroke and death in the natural history of these lesions. **Method:** Prospective study that analyzed a cohort of patients (age ≥ 18 years) with unruptured AVMs, who participated in the arm randomized to receive conservative treatment (observation, medical management), which was part of ARUBA. This study provided data from its "as treated" analysis for the conservative treatment group (unruptured and untreated AVMs). The AVMs were stratified into grades (Spetzler-Martin). For data analysis, the AVM grade variable was dichotomized into categories: AVMs of grades I and II were considered low-grade lesions; AVMs of grades III and IV were considered high-grade. There were no records of Spetzler-Martin grade V AVMs. Primary outcome was the occurrence of symptomatic stroke (hemorrhagic or ischemic) or death from any cause. Statistical analysis was performed considering the categorical variables of high and low grade and correlating them with the occurrence of the outcome in each category. Fisher's exact test was used with a p value < 0.05 and 95% confidence intervals (CI). **Results:** The final ARUBA sample consisted of 223 randomized patients. The conservative treatment group used in the current study had 123 patients ("as treated"). Among these, 71 (57.7%) had low-grade lesions (I and II) and 52 (42.2%) had high-grade lesions (III and IV). From the total of 10 (8.13%) primary outcomes, 3 (4.22%) occurred in low-grade AVMs and 7 (13.46%) in high-grade AVMs. The correlation of outcome occurrences between the grade categories did not show a significant result ($p = 0.0942$; RR = 0.319; 95% CI: 0.085 - 1.157). **Conclusion:** Analysis of the cohort of patients with unruptured and untreated AVMs from ARUBA showed that the graduation categories (Spetzler-Martin scale) were not associated with the outcome of subsequent stroke or death. This result raises the question whether it is possible to predict which patients will bleed based on lesion grade, providing a starting point for further investigations.

Keywords: Cerebrovascular Disorders. Intracranial Arteriovenous Malformations. Intracranial Hemorrhages. Risk Factors.

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS	10
LISTA DE SIGLAS.....	12
LISTA DE SÍMBOLOS.....	16
LISTA DE FIGURAS.....	17
LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO EM INGLÊS	18
LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	19
INTRODUÇÃO	20
REVISÃO DA LITERATURA.....	23
1 Estratégia utilizada para localizar e selecionar artigos científicos	23
2 Marco Conceitual Esquemático	25
3 Definição das Malformações Arteriovenosas Cerebrais (MAVs).....	27
4 Fisiopatologia	29
5 Localização e Tamanho	35
6 Manifestações Clínicas	37
7 Diagnóstico por Imagem.....	39
8 Sistemas de Classificação.....	44
9 Diagnósticos Diferenciais.....	48
10 Tratamento	49
11 Epidemiologia das Malformações Arteriovenosas Cerebrais.....	53
11.1 Origem das MAVs.....	53
11.2 Idade de diagnóstico.....	54
11.3 Prevalência	54
11.4 Incidência.....	56
11.5 As MAVs como causa Acidente Vascular Cerebral (AVC) e outras afecções neurológicas.....	59

11.5.1 A raça (etnia) e a idade dos pacientes nas complicações das MAVs	60
11.5.2 O evento hemorrágico e as MAVs cerebrais.....	63
11.5.3 Morbidade, mortalidade e prognóstico da hemorragia em MAV cerebral.....	64
12 História Natural das MAVs e a Ocorrência de Hemorragia Intracraniana	71
12.1 Métodos para estimar riscos durante a história natural das MAVs	73
12.2 A natureza dinâmica do curso das MAVs cerebrais.....	78
12.3 As taxas de ocorrência de hemorragia decorrente das MAVs ..	81
12.4 A influência da hemorragia prévia na história natural das MAVs	87
12.5 A presença de aneurismas associados na história natural das MAVs	91
12.6 Os desafios da busca por fatores de risco hemorrágico	94
13 Relação entre o Tamanho da MAV e o Risco Hemorrágico Futuro (Subsequente).....	98
14 Outros Fatores Relacionados às MAVs e Associados ao Risco de Hemorragia.....	110
14.1 Fatores Demográficos	110
14.2 Anatomia Arterial e Aneurismas.....	113
14.3 Anatomia Venosa	121
14.4 Localização Intracraniana	130
14.5 Fatores Diversos	134
15 O Ensaio Clínico Randomizado de MAVs ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations).....	141
JUSTIFICATIVA.....	149
HIPÓTESES.....	151
OBJETIVOS.....	152
Objetivo Principal	152
Objetivo Secundário.....	152

REFERÊNCIAS.....	153
ARTIGO EM INGLÊS.....	175
ARTIGO EM PORTUGUÊS	196
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	218
PERSPECTIVAS.....	220
APÊNDICES	222
ANEXOS	235

LISTA DE ABREVIATURAS

abr.	Abril
ago.	Agosto
ApoE ($\epsilon 2$)	<i>Apolipoprotein E (allele $\epsilon 2$)</i> - Apolipoproteína E (alelo $\epsilon 2$)
Apr.	<i>April</i> (Abril)
Aug.	<i>August</i> (Agosto)
CA	Califórnia
cap.	Capítulo
Ciênc.	Ciência(s)
Cirúrg.	Cirúrgica(s)
Cox	Modelo estatístico
Dec.	<i>December</i> (Dezembro)
dez.	Dezembro
Dr.	Doutor (Pós-graduação)
ed.	Edição
Ed.	Editor(es)
EQ	Euroqol (<i>standardized instrument for use as a measure of health outcome</i> - Instrumento padronizado para uso como medida de resultados em saúde)
et al.	<i>Et alii</i> (e outros)
etc.	<i>Et cetera</i> (E assim por diante, e os demais, e o restante)
f.	Folha(as)
Feb.	<i>February</i> (fevereiro)
fev.	Fevereiro
ID	<i>Identifier</i> (Identificador), <i>identification</i> (Identificação)
IL	<i>Illinois</i>
In	Em
Inc.	<i>Incorporation</i>
Jan.	<i>January</i> (Janeiro)
jan.	Janeiro
Jr.	Júnior

jul.	Julho
jun.	Junho
Ltd.	<i>Limited</i>
Ltda.	Limitada
Mar.	<i>March</i> (Março)
mar.	Março
Me.	Mestre, (Mestrado)
MSc	<i>Master of Science</i> , Mestre (Mestrado)
n.	Número
Nov.	<i>November</i> (Novembro)
nov.	Novembro
Oct.	<i>October</i> (Outubro)
Org.	Organizadores
out.	Outubro
p.	Página(s)
p. ex.	Por exemplo
Prof.	Professor
Prof. ^a	Professora
rev.	Revisada (Revisão)
Sept.	<i>September</i> (Setembro)
set.	Setembro
Trim.	Trimestre
v.	Volume
vol.	Volume
vs.	Versus

LISTA DE SIGLAS

3D	<i>Three dimensional</i> (Três dimensões)
ACVRL1	Gene <i>activin receptor-like kinase 1</i> (Gene quinase semelhante ao receptor de activina 1, que codifica proteína homônima)
ADV	Anomalia do desenvolvimento venoso
AJE	<i>American Journal of Epidemiology</i>
AJNR	<i>American Journal of Neuroradiology</i>
AngioRM	Angiografia por Ressonância Magnética ou Angioressonância
AngioTC	Angiografia por Tomografia Computadorizada ou Angiotomografia
ARUBA	<i>A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations</i> (Ensaio clínico randomizado de malformações arteriovenosas cerebrais sem ruptura)
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCh	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVE	Acidente vascular encefálico
AVM(s)	<i>Brain (cerebral) arteriovenous malformation(s)</i>
BMC	<i>Biomed Central</i>
BMJ	<i>British Medical Journal</i>
CEACAM1	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (Molécula de adesão celular 1 relacionada ao antígeno carcinoembrionário)
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CNS	<i>Central nervous system</i>
COL	<i>Columbia AVM Study</i> (Estudo de MAV da Universidade Columbia, EUA)
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DF	Distrito Federal
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico; ADN)
DOI	<i>Digital Object Identifier</i> (Identificador de Objeto Digital)
DP	Desvio-padrão
DSMB	<i>Data and Safety Monitoring Board</i> (Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança)

ECR	Ensaio clínico randomizado
OOH	<i>Evidence of old hemorrhage</i> (Evidência de hemorragia antiga)
Epub	<i>Electronic publication</i> (Publicação eletrônica)
EUA	Estados Unidos da América
FAMED	Faculdade de Medicina
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i> (Recuperação de inversão com atenuação de fluidos; sequência de imagem de ressonância magnética)
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS
HIC	Hemorragia intracraniana
HIP	Hemorragia intraparenquimatosa
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Taxa de risco ou proporção de risco)
HSA(s)	Hemorragia(s) subaracnóide(s)
IC	Intervalo de confiança
ICBS	Instituto de Ciências Básicas da Saúde (UFRGS)
ICH	<i>Intracranial hemorrhage</i>
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
JNIS	<i>Journal of Neurointerventional Surgery</i>
JNNP	<i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i>
KPMCP	<i>Kaiser permanente medical care program</i>
KPNC	<i>Kaiser Permanente of Northern California AVM Study</i> (Estudo de MAVs Kaiser Permanente do Norte da Califórnia)
KRAS	<i>Kirsten rat viral sarcoma homolog Proto-oncogene</i> (Proto-oncogene homólogo de sarcoma viral em ratos Kirsten, que codifica proteína homônima)
log-rank	Teste estatístico de hipóteses
MAPK-ERK	<i>Mitogen-activated protein kinase - extracellular signal-regulated kinase</i> (Via de sinalização intracelular das proteínas quinase ativada por mitógeno e quinase regulada por sinal extracelular)
MARS	<i>Multicenter AVM Research Study</i> (Estudo multicêntrico de pesquisa de MAV cerebral)
MAV(s)	Malformação(ões) Arteriovenosa(s) Cerebral(is)

MD	<i>Doctor of Medicine ("Medicine Doctor")</i>
microMAV(s)	Malformação(ões) microarteriovenosa(s) Cerebral(is)
MMP-9	<i>Matrix metalloproteinase-9</i> (Enzima metaloproteinase de matriz-9)
MRI (MR)	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> (Imagem por Ressonância Magnética)
mRS	<i>Modified Rankin scale</i> (Escala de Rankin modificada)
N/A	Não se aplica
NEJM	<i>New England Journal of Medicine</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NJR	<i>The neuroradiology journal</i>
NLM	<i>National Library of Medicine</i> (Biblioteca nacional da medicina)
NOTCH	<i>Neurogenic locus Notch homolog</i> (Família de genes denominada "Homólogo da Fenda de locus neurogênico")
NOTCH-4	Gene <i>neurogenic locus Notch homolog 4</i> (Gene "Homólogo 4 da Fenda de locus neurogênico", que codifica proteína homônima)
NY	<i>New York</i> (Nova Iorque)
OR(s)	<i>Odds ratio(s)</i> (Razão de probabilidades, razão de chances)
PA	<i>Pennsylvania</i>
PDGFD	<i>Platelet-derived growth factor-D</i> (Fator de crescimento derivado de plaquetas tipo D)
PhD	<i>Doctor of Philosophy, "Philosophiae Doctor"</i> , Doutor
PPG	Programa de Pós-Graduação
RM(s)	Ressonância(s) magnética(s)
RR	<i>Relative risk</i> (Risco relativo)
RS	Rio Grande do Sul
SA	Sociedade anônima
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey, quality of life assessment</i> (Questionário de qualidade de vida)
SIM	<i>Silent Intralesional Microhemorrhages</i> (Micro-hemorragias intralasionais silenciosas)
SIVMS	<i>Scottish Intracranial Vascular Malformation Study</i> (Estudo Escocês de Malformação Vascular Intracraniana)

S-M	Escala de Spetzler-Martin (Escala para graduação/classificação de MAVs cerebrais)
SMAC	Síndrome Metamérica Arteriovenosa Cerebrofacial (<i>Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndrome - CAMS</i>)
SNC	Sistema nervoso central
SP	São Paulo
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i> (Software estatístico)
SRS	<i>Stereotactic radiosurgery</i> (<i>Radiocirurgia estereotáxica</i>)
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> (Declaração para Fortalecer o Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia)
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIA	<i>Transient ischaemic attack</i> (Ataque isquêmico transitório - AIT)
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor - Alpha</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
TOBAS	<i>Treatment of Brain AVMs</i> (estudo clínico randomizado e controlado do tratamento de MAVs cerebrais)
UCSF	<i>University of California, San Francisco</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
USA\U.S.	<i>United States of America</i> (Estados Unidos da América)
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (Fator de crescimento endotelial vascular)

LISTA DE SÍMBOLOS

.	Ponto
;	Ponto e vírgula
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
=	Igual
±	Mais ou menos
%	Percentual
©	<i>Copyright</i>
™	<i>Trademark</i>
α	Letra grega alfa
β	Letra grega beta
&	Símbolo usado para substituir a conjunção aditiva “e” (<i>and</i>)
ε	Letra grega épsilon
cm	Centímetro(s)
cm/s	Centímetro(s) por segundo (Velocidade)
Exp (B)	Função exponencial
mm	Milímetro(s)
p	Significância estatística
p	Probabilidade
r	Risco
t	Tempo (Risco em anos)
T2	Ponderação de imagem utilizada em ressonância magnética
Vm	Velocidade média
x ²	Distribuição x ² ou teste de Qui-quadrado (Teste estatístico)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da estratégia de busca e seleção de artigos para a revisão da literatura deste trabalho de mestrado.....	24
Figura 2 - Marco conceitual esquemático	26
Figura 3 - Representação esquemática da patologia de uma MAV cerebral.....	28
Figura 4 - Aspecto de imagem por TC de uma MAV cerebral	39
Figura 5 - Aspecto de imagem típico de uma MAV cerebral na RM em ponderação T2	41
Figura 6 - Angiografia convencional por catéter demonstrando MAV cerebral.....	43
Figura 7 - Representação da classificação de Spetzler-Martin.....	45
Figura 8 - Representação da classificação de MAVs conforme Spetzler-Ponce	46

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO EM INGLÊS

Table 1 - The Spetzler-Martin classification and number of patients distributed in each grade with the respective number of outcomes occurred.....	180
Table 2 - The total number of patients in AVMs grades categories and the number of primary outcomes identified during follow-up.....	183
Figure 1 - AVMs Grades (Derived from the Spetzler-Martin Classification System) versus Primary Outcome. The graph relates AVMs grades categories (composed by the Spetzler-Martin scale) with the occurrence of primary outcome.....	183

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tabela 1 - A classificação de Spetzler-Martin e o número de pacientes distribuídos em cada grau com o respectivo número de desfechos ocorridos.....	202
Tabela 2 - O número total de pacientes nas categorias dos graus das MAVs e o número de desfechos primários identificados durante o acompanhamento.....	204
Figura 1 - Graus das MAVs (Derivados do Sistema de Classificação de Spetzler-Martin) versus Desfecho Primário. O gráfico relaciona as categorias dos graus das MAVs (compostas pela escala de Spetzler-Martin) com a ocorrência do desfecho primário.....	205

INTRODUÇÃO

No grupo das malformações vasculares intracranianas, a Malformação Arteriovenosa Cerebral (MAV) (lesão parenquimatosa pial, de alto fluxo) tem especial destaque, sendo considerada a principal patologia do grupo e reconhecida pela sua importância clínica (AMARO JR.; RAMOS; CARDOSO, 2008; GOEL; D'SOUZA, 2016; WEISSLEDER et al., 2007). Estas malformações arteriovenosas cerebrais (MAVs) são lesões vasculares complexas nas quais o sangue arterial flui diretamente para as veias de drenagem sem uma rede capilar interposta separando os lados arterial e venoso (FOK et al., 2015; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; NIKOLAEV et al., 2018; OZPINAR; MENDEZ; ABLA, 2017; WINKLER et al., 2018).

As MAVs têm a possibilidade de causar déficits neurológicos hemorrágicos e não hemorrágicos, sendo a sua complicação principal, mais comum, mais grave e mais temida, a hemorragia resultante de sua ruptura (MAV rota), seja nas formas parenquimatosa, subaracnóide e/ou intraventricular (GEIBPRASERT et al., 2010; JOSEPHSON et al., 2014; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). Anomalias vasculares como as MAVs podem ser fatais, pois o alto fluxo arterial perturba a integridade das paredes venosas, podendo desencadear sequelas perigosas, como a hemorragia (OZPINAR; MENDEZ; ABLA, 2017). As MAVs podem causar sintomas devido à irritação do córtex neural circundante, levando à epilepsia, efeito de massa e alterações patológicas na hemodinâmica cerebral (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). O diagnóstico das malformações vasculares no SNC pode ser desafiador, pois MAVs intracranianas representam uma patologia vascular heterogênea, com várias apresentações e sintomatologias (OZPINAR; MENDEZ; ABLA, 2017). A causa das MAVs cerebrais é desconhecida, com a maioria dessas lesões ocorrendo esporadicamente em pessoas sem história familiar da doença (NIKOLAEV et al., 2018).

As MAVs cerebrais são causa frequente e importante de hemorragia intracraniana (HIC), especialmente em adultos jovens e crianças (DELEV et al., 2017; KIM et al., 2008; MA et al., 2017a; NIKOLAEV et al., 2018; SHOTAR et al., 2017; TAYLOR et al., 2015), os quais normalmente têm uma expectativa de vida de mais de meio século (HANAKITA et al., 2016). O evento de ruptura e hemorragia de uma MAV pode trazer morbidade e mortalidade ao paciente, e, por isso, o reconhecimento e o diagnóstico desta patologia vascular cerebral são importantes

(ONDRA et al., 1990; PEKMEZCI et al., 2016; TRANVINH et al., 2017). O risco de hemorragia varia de acordo com várias características das MAVs, como por exemplo, a localização, o padrão de drenagem venosa e suprimento arterial, o tamanho da lesão, aneurismas associados ou história de hemorragia prévia (PLATZ et al., 2014). Aneurismas arteriais relacionados ao fluxo e aneurismas venosos podem ser encontrados associados às MAVs, os quais podem cursar com hemorragia, e, esta, associada à alteração do fluxo sanguíneo local, poderá ter consequências graves (AMARO JR.; RAMOS; CARDOSO, 2008; BICKLE; GAILLARD, 2016; STEFANI; LEHMANN; FRACASSO, 2008). Entre as hemorragias subaracnóideas (HSAs) não traumáticas, estima-se que as MAVs sejam responsáveis por 15% desses eventos, enquanto 80% a 90% delas seriam causadas por aneurisma cerebral rompido (LARSON III, 2009). Em um estudo chinês envolvendo 2.562 pacientes que sofreram HSAs de origem não traumática, 81,4% dessas hemorragias foram causadas por aneurismas, e 18,6% foram de causa não aneurismática, com as MAVs cerebrais consideradas uma das principais causas de HSA não aneurismática, sendo responsáveis por 7,5% dos casos (SONG et al., 2017).

O estudo das MAVs cerebrais está se expandindo nos últimos anos, com a evolução das especialidades orientadas para o tratamento das MAVs como a neurocirurgia, a neurologia, a neurorradiologia intervencionista e a radiocirurgia (MOHR, 2005). As MAVs são condições severas que, após a ruptura e hemorragia, podem causar déficits neurológicos, incapacidade a longo prazo e até a morte (AL-SHAHI SALMAN et al., 2002; NAGARAJA et al., 2005; NEYAZI et al., 2017). Assim, a obliteração da MAV deve ser arduamente buscada através de tratamento, já que este tipo de lesão tem um risco aumentado de hemorragia (PLATZ et al., 2014; TRANVINH et al., 2017). Geralmente as MAVs são descobertas após avaliação da etiologia de hemorragia cerebral aguda ou em pacientes assintomáticos submetidos a exames de imagem para investigar outras afecções neurológicas (OZPINAR; MENDEZ; ABLA, 2017). Com o progresso tecnológico e a maior disponibilidade de exames de imagem cerebral, o número de diagnósticos de MAVs, especialmente de lesões não rotas como achado acidental e até mesmo assintomático, vem crescendo nos últimos anos, assim como a tendência para maiores taxas de incidência em estudos recentes (AJIBOYE et al., 2014; FLEMMING; LANZINO, 2017; FUKUDA et al., 2017; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012).

O tratamento dessas entidades vasculares exige o conhecimento de quais pacientes têm alto risco de hemorragia e quais as opções terapêuticas disponíveis, devendo-se sempre pesar o risco do tratamento contra o risco de futuras hemorragias (FLEMMING; LANZINO, 2017; TRANVINH et al., 2017). Por isso, identificar as MAVs com alto risco de ruptura ajuda na seleção e na adequação do tratamento que será proposto ao paciente (MA et al., 2017a). Ainda assim, a determinação do risco de hemorragia e da estratégia terapêutica para MAVs descobertas incidentalmente ou assintomáticas continua sendo um assunto controverso (AJIBOYE et al., 2014; PEKMEZCI et al., 2016).

Petridis et al. (2016) afirmaram que a angioarquitetura de uma MAV que poderia ser considerada segura em relação à ocorrência de hemorragia, ainda não está definida. Os sintomas que levam ao diagnóstico podem ser resultado de instabilidade da MAV, a qual pode estar associada a um maior risco de hemorragia (PETRIDIS et al., 2016). Estudos buscando avaliar características de imagem das MAVs cerebrais que podem ser preditores de risco de hemorragia acrescentarão dados para o melhor entendimento da história natural dessas lesões. Em tal contexto, uma análise prospectiva com seguimento de MAVs não tratadas e não rotas seria de especial interesse para pesquisa. A relação entre o grau das MAVs (de acordo com a escala de Spetzler-Martin) e o risco de hemorragia na história natural dessas lesões tem sido debatida. Existe discordância sobre o papel dos parâmetros que determinam o grau da MAV (tamanho da lesão, drenagem venosa e localização) como fatores de risco hemorrágico. O atual trabalho avaliou a relação entre o grau das MAVs não rotas e o risco de hemorragia subsequente, analisando coorte de pacientes não tratados, originados no braço prospectivo de tratamento conservador do ensaio clínico randomizado internacional ARUBA.

REVISÃO DA LITERATURA

1 Estratégia utilizada para localizar e selecionar artigos científicos

A revisão da literatura sobre as MAVs e sua história natural, ocorrência de hemorragia e fatores de risco hemorrágico, foi realizada conforme relatado a seguir. A base de dados internacional *PubMed* foi consultada, e as seguintes palavras-chave, relativas à pesquisa, foram utilizadas na estratégia de busca de artigos: “*brain arteriovenous malformations*” AND “*cerebral arteriovenous malformations*” AND “*intracranial arteriovenous malformations*” AND “*AVM*” (malformação arteriovenosa cerebral e malformação arteriovenosa do cérebro e malformações arteriovenosas intracranianas e MAV).

Após esta busca, foram localizados 5.272 artigos científicos, sendo priorizadas as publicações com tema central relacionado às MAVs cerebrais (Figura 1). Na etapa seguinte, foi feita análise dos artigos que surgiram na busca inicial, baseada nos assuntos de interesse para a pesquisa: “*intracranial hemorrhages*”, “*hemorrhagic risk predictors*”, “*natural history*”, “*risk factors*”, “*rupture risk*”, “*follow-up*”, “*AVM size*”, “*AVM grade*”, “*Spetzler-Martin classification system*” (hemorragias intracranianas, preditores de risco para hemorragia, história natural, fatores de risco, risco de ruptura, acompanhamento, tamanho da MAV, grau da MAV, sistema de classificação de Spetzler-Martin). Os títulos dos artigos e/ou os seus resumos (*abstracts*) e/ou suas conclusões (*results*) foram analisados pelo pesquisador para realizar uma pré-seleção dos artigos relevantes ao assunto em pesquisa. Foram pré-selecionadas 760 publicações. Questões relativas à história natural das MAVs, especialmente as não tratadas e não rotas, além do estudo do risco hemorrágico e a relação com o grau das lesões, foram escolhidas a partir do fato de que há divergências sobre este tema na literatura.

Na última etapa, os artigos pré-selecionados sobre o tema em pesquisa foram reanalisados, incluindo seu texto integral. Os artigos considerados mais importantes, mais representativos e relevantes, ou de maior impacto sobre o assunto em pesquisa foram incluídos na revisão da literatura. Este número de artigos totalizou 260 documentos. Outras fontes de consulta incluídas na revisão realizada pelo autor foram livros didáticos, documentos da *internet* e uma tese de doutorado, todos relacionados às MAVs e seu risco de hemorragia, somando 20 documentos. No total

foram utilizadas 280 publicações na revisão da literatura desta Dissertação de Mestrado. Os principais resultados dos artigos e demais documentos selecionados foram incluídos na construção teórica deste trabalho.

Figura 1 - Esquema da estratégia de busca e seleção de artigos para a revisão da literatura deste trabalho de mestrado

Etapa inicial: busca de artigos científicos na base de dados *PubMed*; palavras-chave utilizadas: “*brain arteriovenous malformations*” AND “*cerebral arteriovenous malformations*” AND “*intracranial arteriovenous malformations*” AND “*AVM*” (malformação arteriovenosa cerebral e malformação arteriovenosa do cérebro e malformações arteriovenosas intracranianas e MAV).



Localizados 5.272 artigos científicos, sendo priorizadas as publicações com tema central relacionado às MAVs cerebrais.



Etapa seguinte: análise dos artigos da busca inicial; os títulos dos artigos, e/ou os seus resumos (*abstracts*) e/ou suas conclusões (*results*) foram analisados pelo pesquisador; realizada pré-seleção dos artigos relevantes baseada nos assuntos de interesse para a pesquisa: “*intracranial hemorrhages*”, “*hemorrhagic risk predictors*”, “*natural history*”, “*risk factors*”, “*rupture risk*”, “*follow-up*”, “*AVM size*”, “*AVM grade*”, “*Spetzler-Martin classification system*” (hemorragias intracranianas, preditores de risco para hemorragia, história natural, fatores de risco, risco de ruptura, acompanhamento, tamanho da MAV, grau da MAV, sistema de classificação de Spetzler-Martin).



Pré-selecionadas 760 publicações que contiveram estes fatores acima relevantes ao assunto em pesquisa.



Última etapa: os artigos pré-selecionados que contiveram fatores importantes à pesquisa foram reanalisados através da avaliação de seu texto integral.



Artigos considerados mais específicos e representativos do assunto em pesquisa foram selecionados para inclusão na revisão da literatura deste trabalho, totalizando 260 documentos. Outras fontes de consulta incluídas pelo autor somaram 20 documentos.

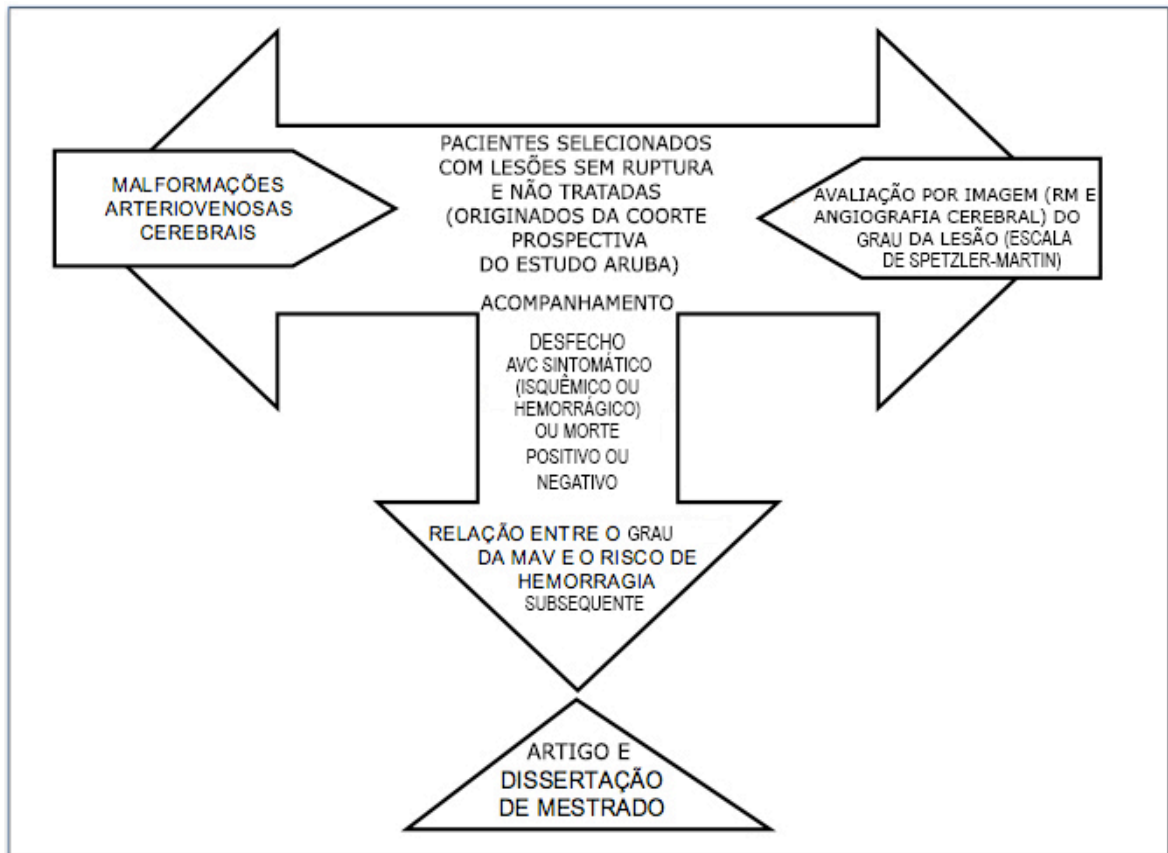


Final da busca: total de 280 publicações utilizadas na revisão da literatura.

Fonte: Elaborado pelo autor.

2 Marco Conceitual Esquemático

Este trabalho de Mestrado aborda o tema das Malformações Arteriovenosas Cerebrais (MAVs), ou seja, lesões vasculares intracranianas conhecidas pela possibilidade de cursarem com ruptura e episódio de Hemorragia intracraniana (HIC). Foram selecionados, para este trabalho, pacientes portadores de MAVs cerebrais sem ruptura (não rotas, sem hemorragia prévia) originados da coorte de indivíduos do ensaio clínico ARUBA, randomizados para receber tratamento conservador (observação clínica apenas, sem intervenção; consideradas lesões não tratadas) em suas respectivas MAVs (Figura 2). A aferição das características angioarquiteturais (morfológicas) das MAVs analisadas no estudo foi feita através de métodos de imagem (Angiografia convencional e/ou Ressonância Magnética - RM). O grau da classificação de Spetzler-Martin foi estabelecido para a MAV de cada paciente individualmente. Estas lesões vasculares cerebrais foram dicotomizadas em duas categorias de graduação: MAVs de baixo grau (Spetzler-Martin graus I e II) e MAVs de alto grau (Spetzler-Martin graus III, IV e V). Entretanto, no grupo de pacientes avaliados (não tratados), não foram verificadas MAVs não rotas de grau V, ficando a categoria (grupo) de MAVs de alto grau composta somente por lesões dos graus III e IV (Spetzler-Martin). A coorte prospectiva de pacientes com MAVs não rotas do braço de manejo conservador (sem tratamento intervencionista, não tratados) do estudo ARUBA foi acompanhada ao longo do tempo. As ocorrências de desfechos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) sintomático (hemorrágico ou isquêmico) ou morte por qualquer causa decorrentes das MAVs destes pacientes foram registradas durante o período de seguimento. Os dados obtidos em relação ao grau das MAVs (alto grau ou baixo grau) e à ocorrência de novos (subseqüentes) eventos (desfechos) de AVC (especialmente hemorrágicos) ou morte nestas duas categorias de graduação foram comparados, buscando estabelecer uma relação (associação) entre estas duas variáveis. Os resultados desta análise compõem esta dissertação de mestrado e o seu respectivo artigo científico.

Figura 2 - Marco conceitual esquemático

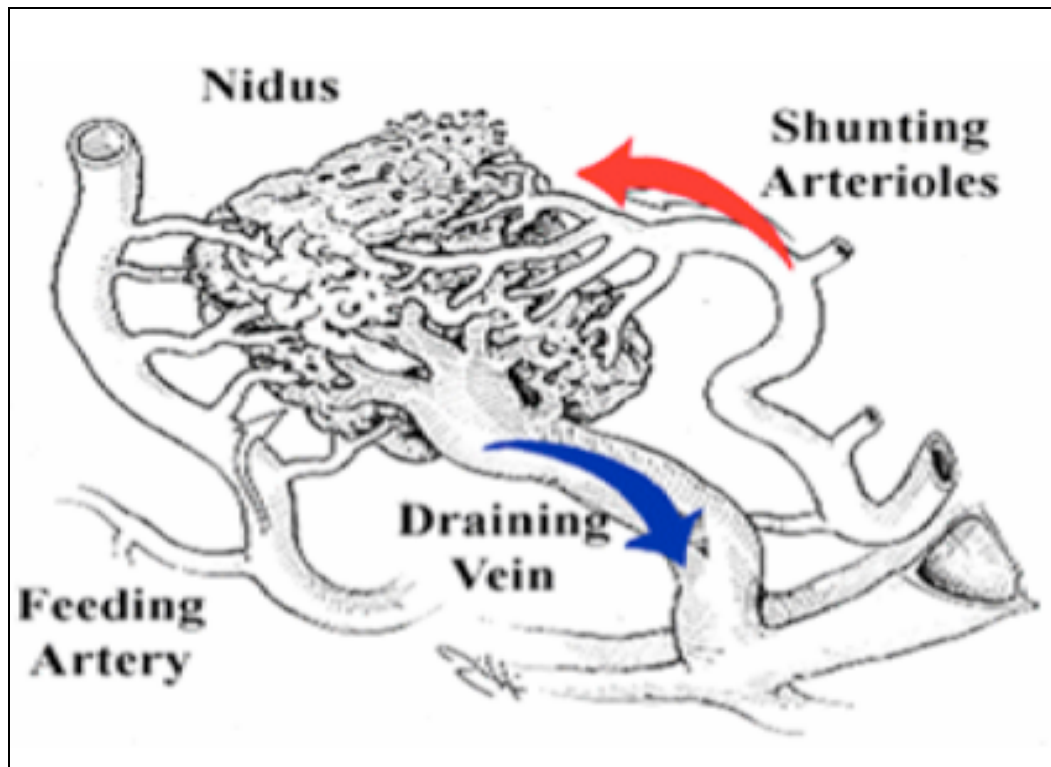
Fonte: Elaborado pelo autor.

3 Definição das Malformações Arteriovenosas Cerebrais (MAVs)

As Malformações Arteriovenosas Cerebrais (MAVs) são anomalias presumivelmente congênitas ou adquiridas precocemente no desenvolvimento que acometem os vasos intracranianos, e são resultantes de alteração na morfogênese vascular que leva à formação de rede vascular pial anômala de alto fluxo entre artérias e veias, sediadas predominantemente no tecido neuronal (AMARO JR.; RAMOS; CARDOSO, 2008; BACIN; PISKE, 2012; JAYARAMAN et al., 2012; MCCORMICK, 1966; TAKAGI et al., 2014; YOUNG et al., 2015). É provável que a combinação de predisposição congênita e fatores extrínsecos conduzam à formação de uma MAV cerebral (CHALLA; MOODY; BROWN, 1995; CHALOUPKA; HUDDLE, 1998; KRETSCHMER; HEROS, 2011). As MAVs são caracterizadas pela presença do *nidus* (Figura 3), o qual consiste em um emaranhado de vasos (arteríolas histologicamente anormais, alças venosas e canais vasculares de comunicação) que forma a transição entre as artérias nutridoras e as veias de drenagem da malformação, criando rede anormal arteriovenosa sem leito capilar de transição (BICKLE; GAILLARD, 2016; BROWN et al., 2000; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; LARSON III, 2009; TAKAGI et al., 2014; WINKLER et al., 2018).

Através do *nidus* ocorre um *shunt* (comunicação anômala) arteriovenoso, onde o sangue é desviado da artéria diretamente para a veia, resultando em fluxo superior ao normal nas artérias nutridoras e nas veias de drenagem da lesão, e em pressão venosa acima do normal (BACIN; PISKE, 2012; BICKLE; GAILLARD, 2016; DERDEYN et al., 2017; NIKOLAEV et al., 2018). O *nidus* é o centro estrutural da MAV, é a rede vascular que representa a lesão, podendo ser único ou múltiplo, focal ou difuso e variar de tamanho (AMARO JR.; RAMOS; CARDOSO, 2008; BACIN; PISKE, 2012; PEKMEZCI et al., 2016). A MAV pode envolver o parênquima cerebral em algumas áreas (focos de tecido cerebral entre os vasos anômalos da lesão) e está relacionada com vasos piais, sendo também chamada de malformação arteriovenosa *pial* (BACIN; PISKE, 2012; BICKLE; GAILLARD, 2016; GEIBPRASERT et al., 2010). O parênquima cerebral interposto às lesões pode conter em alguns casos células gliais reativas, e, raramente, pigmento de hemossiderina (PEKMEZCI et al., 2016).

Figura 3 - Representação esquemática da patologia de uma MAV cerebral



Fonte: Adaptado e extraído de Sedain (2008) pelo autor.

4 Fisiopatologia

A compreensão da natureza das MAVs está evoluindo, podendo estas lesões sofrer fenômenos como crescimento, remodelação ou regressão (HETTS et al., 2014; KIM et al., 2010), sendo, os processos responsáveis por estes fenômenos, moleculares e fisiológicos (MOFTAKHAR et al., 2009a). Entender o meio molecular no qual as MAVs se desenvolvem é essencial para a definição de sua história natural (MOFTAKHAR et al., 2009a), mas pouco se sabe sobre os mecanismos patogênicos moleculares subjacentes ao seu desenvolvimento (DELEV et al., 2017).

A patogênese das MAVs não é totalmente conhecida, conquanto ainda não foram identificadas proteínas marcadoras específicas, mas estudos sugerem que sua origem e desenvolvimento podem estar ligados à vasculogênese ou angiogênese aberrantes (SHALABY et al., 1995; THOMAS et al., 2016). Não está claro o papel da angiogênese anormal na formação e progressão das MAVs (LI et al., 2018). A caracterização molecular do tecido lesional associado à MAV implica vias angiogênicas (Fator de crescimento endotelial vascular, Angiopoietina-2, Metaloproteinase de matriz-9) e inflamatórias (citocinas e quimiocinas), mas a patogênese permanece obscura (KIM et al., 2008, 2009).

Os fatores de crescimento, as proteínas de matriz extracelular e outros marcadores moleculares envolvidos com as MAVs auxiliarão no surgimento de novos tratamentos (MOFTAKHAR et al., 2009a). Kim et al. (2009) sugeriram que, mesmo sem a compreensão total dos determinantes do desenvolvimento das MAVs, as descobertas de distúrbios de regulação da função e integridade vascular auxiliarão o desenvolvimento terapêutico. Elevação significativa do fator de crescimento endotelial vascular e de receptores de angiopoietina (citoquinas) nas MAVs pode indicar alguma angiogênese em curso, possivelmente contribuindo para o lento crescimento e manutenção da malformação, o que pode ser de uso potencial no planejamento de alvos terapêuticos (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010).

O estudo de Li et al. (2018) investigou a expressão do Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em neurônios e células gliais de 25 espécimes de MAVs e 25 tecidos “controle”, para tentar descobrir a origem celular múltipla do VEGF. Os autores concluíram que a formação e progressão das MAVs estão relacionadas ao aumento da expressão local do VEGF, e que a quantidade de células que tiveram expressão aumentada de VEGF nos tecidos das MAVs foi significativamente maior

que a dos tecidos normais. Além disso, níveis similares de expressão aumentada de VEGF foram encontrados em astrócitos, neurônios e células endoteliais, sugerindo que o VEGF pode ser derivado de astrócitos e neurônios (LI et al., 2018). Isto tende a indicar que os neurônios focais podem desempenhar algum papel no processo patofisiológico das MAVs (LI et al., 2018).

Os mecanismos moleculares e/ou celulares que contribuem para a patogênese das MAVs e possivelmente para a desestabilização dessas lesões esporádicas permanecem indefinidos (WINKLER et al., 2018). Estudo recente realizado por Winkler et al. (2018) analisou a abundância de células vasculares cerebrais conhecidas como pericitos, e a sua associação com alterações vasculares em MAVs esporádicas. Os autores avaliaram amostras de tecidos ressecados de MAVs e de espécimes de lobos temporais ressecados de pacientes com epilepsia intratável (“controles”), utilizando avançadas técnicas de imunofluorescência e histoquímica. Estes autores concluíram que o número de pericitos cerebrais e a área de superfície vascular coberta pelos processos celulares dos pericitos foram reduzidos em MAVs esporádicas, sendo que estes números foram mais baixos nos casos de MAVs com ruptura prévia (rotas). Em MAVs não rotas, as reduções de pericitos se correlacionaram com a gravidade da micro-hemorragia. A perda dos pericitos também se correlacionou com taxa mais rápida de fluxo sanguíneo através do *nidus*, sugerindo que tais pericitos podem contribuir para a fragilidade vascular e para as alterações hemodinâmicas em MAVs (WINKLER et al., 2018).

Zhang, Zhu e Su (2016) afirmaram que o recrutamento de células progenitoras pode ser uma das fontes que influenciam o crescimento e desenvolvimento das MAVs, e que as células progenitoras endoteliais presentes no *nidus* podem mediar o remodelamento vascular e impactar o seu curso clínico.

A causa exata das MAVs esporádicas ainda é desconhecida, porém estas lesões são semelhantes em síndromes genéticas raras, como a Telangiectasia Hemorrágica Hereditária e a síndrome da Malformação Capilar-Malformação Arteriovenosa (NIKOLAEV et al., 2018). Este padrão indica que uma causa genética pode estar subjacente ao desenvolvimento das MAVs, porém, a maioria dessas lesões ocorre de forma esporádica e sem história familiar da doença (NIKOLAEV et al., 2018). O estudo de Nikolaev et al. (2018) analisou amostras de tecido e sangue de pacientes com MAVs para detectar mutações somáticas, identificando mutações ativadoras do gene KRAS (*Kirsten rat viral sarcoma homolog proto-oncogene*; Proto-

oncogene homólogo de sarcoma viral em ratos Kirsten) na maioria das amostras de tecido das MAVs analisadas, acompanhadas por desregulação da via de sinalização MAPK-ERK (*Mitogen-activated protein kinase - Extracellular signal-regulated kinase*; respectivamente, proteína-quinase ativada por mitógeno e proteína quinase regulada por sinal extracelular). Estes autores propuseram que as MAVs se desenvolveriam como resultado da ativação induzida pelo gene KRAS da via de sinalização MAPK-ERK em células endoteliais do cérebro, levando à desregulação da biologia dessas células.

Zhou et al. (2017) demonstraram correlações significativas entre a metilação do DNA na região promotora do gene PDGFD (*Platelet-derived growth factor-D*; Fator de crescimento derivado de plaquetas tipo D) e o risco de desenvolver MAVs ou aneurismas intracranianos. Thomas et al. (2016) propuseram que as MAVs resultariam de mudanças na metilação do DNA e de modificações das histonas dos genes ligados ao desenvolvimento vascular. Vários fatores epigenéticos poderiam estar envolvidos no desenvolvimento de MAV devido a variações hemodinâmicas, assim como modificações epigenéticas aberrantes no genoma das células endoteliais conduziram artérias ou veias para um fenótipo aberrante (THOMAS et al., 2016).

Delev et al. (2017) conduziram um estudo de associação genética que investigou possíveis ligações entre polimorfismos dos genes NOTCH-4 (controlam o desenvolvimento normal dos vasos e a especificação arteriovenosa adequada) e a formação e apresentação clínica de MAVs cerebrais. Eles utilizaram 10 (dez) polimorfismos de nucleotídeo único do gene NOTCH-4 para a genotipagem de 153 pacientes portadores de MAVs e de 192 indivíduos “controles”. Os resultados sugeriram que polimorfismos de nucleotídeo único do gene NOTCH-4 podem ser possíveis fatores de risco genéticos para o desenvolvimento e apresentação hemorrágica em MAVs (DELEV et al., 2017).

Ge et al. (2017) buscaram investigar a associação entre polimorfismos genéticos e MAVs, utilizando estudo de caso-controle seguido de meta-análise da literatura relevante. Os autores fizeram análise genotípica de quatro polimorfismos de nucleotídeos únicos do gene ACVRL1 (*Activin receptor-like kinase 1*) que codifica proteína homônima (Quinase semelhante ao receptor de activina 1), em 50 pacientes com MAVs e em 120 voluntários atendidos em Hospital na China. O estudo indicou que houve associação significativa entre três polimorfismos de

nucleotídeos únicos do gene ACVRL1 e as MAVs, sendo que um desses polimorfismos foi associado a um maior risco de desenvolver uma MAV (GE et al., 2017).

Patologicamente, a MAV cerebral tem anomalias murais vasculares, dentre as quais se destacam: flutuações na espessura da camada média dos vasos; desordem arquitetônica e estrutural; desaparecimento focal da camada média como um todo ou a sua separação em capas internas e externas por uma lâmina elástica aberrante, denotando imaturidade da parede vascular e sugerindo que os vasos são histologicamente e embriologicamente mal desenvolvidos (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010; ZHANG; ZHU; SU, 2016).

Acredita-se que as MAVs cerebrais resultem de uma falha na embriogênese, especificamente de uma falha na diferenciação normal dos canais vasculares primordiais em artérias, capilares e veias maduras (HASIMOTO; NOZAKI, 1999; LI et al., 2018). Os vasos que compõem as MAVs são estruturalmente frágeis, o que pode ser a causa da ruptura com hemorragia ou micro-hemorragia cerebral, não estando claro atualmente qual caminho de sinalização molecular está envolvido na formação dessas estruturas vasculares anormais (ZHANG; ZHU; SU, 2016). Aproximadamente 30% das MAVs não rotas demonstraram evidência microscópica de hemossiderina na parede vascular, sugerindo micro-hemorragia (GUO et al., 2012). Pode haver ainda mecanismos imunológicos que influenciem uma resposta inflamatória à MAV, levando a mudanças na parede dos vasos e tornando-os propensos a vazamentos, fato que pode influenciar a ocorrência de micro-hemorragias silenciosas ou mesmo hemorragia franca (PEKMEZCI et al., 2016).

Em termos de hemodinâmica, a velocidade do fluxo sanguíneo é maior através das MAVs do que através do parênquima cerebral normal. Como resultado dessa hemodinâmica anormal, as artérias nutridoras e veias de drenagem da lesão tornam-se progressivamente dilatadas e tortuosas (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010; KHALIL et al., 2016; ROSSITTI; SVENDSEN, 1995). Os efeitos hemodinâmicos do fluxo via *shunt* (comunicação anômala arteriovenosa), através de uma MAV situada no tecido cerebral circundante, foram implicados na patogênese dos déficits neurológicos observados antes do tratamento dessas lesões (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010).

Considera-se que fatores de risco hemodinâmicos possam desempenhar papéis importantes na patogênese da MAV, e estejam associados à taxa de

hemorragia (LV et al., 2015). Nas MAVs cerebrais espera-se que o fluxo sanguíneo seja mais elevado. A principal resistência ao fluxo sanguíneo é o leito capilar, onde a diferença de pressão entre os lados arterial e venoso, divididos por esta resistência, resulta na medida do fluxo. Quando um *shunt* de uma MAV está presente, a redução ou a falta da resistência normalmente criada por arteríolas e capilares de pequeno diâmetro resulta na transmissão direta da pressão arterial às estruturas venosas, levando a um aumento significativo do fluxo sanguíneo e, eventualmente, à dilatação e ao crescimento tortuoso dos vasos (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; MACDONALD et al., 2016). Além das alterações cerebrovasculares anatômicas, esse processo pode provocar alterações hemodinâmicas significativas no cérebro, como reversão do fluxo venoso, hipertensão venosa e hipoperfusão de regiões que cercam a MAV (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012).

Por absorverem grandes quantidades de sangue, as MAVs podem provocar a diminuição da pressão de perfusão cerebral, colocando territórios vasculares que suprem o tecido cerebral normal adjacente abaixo do limite inferior de autorregulação do fluxo sanguíneo, devido a uma combinação de hipotensão arterial e hipertensão venosa, processo este conhecido como fenômeno do "roubo" cerebral (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010).

As artérias alteram os diâmetros internos em resposta a mudanças sustentadas de fluxo, sugerindo que o estresse de cisalhamento induzido pelo fluxo sanguíneo pode ser a força motriz da remodelação vascular cerebral na presença de uma MAV, podendo também ser a força de reversão dessas mudanças após tratamento intervencionista (ROSSITTI; SVENDSEN, 1995). O estudo de Rossitti e Svendsen (1995) testou a hipótese de que o estresse de cisalhamento que ocorre nas artérias cerebrais que suprem as MAVs seria da mesma magnitude do que se verifica nas artérias que suprem o tecido cerebral normal, apesar da maior taxa de fluxo sanguíneo. Um total de 15 pacientes portadores de MAV cerebral supratentorial foram examinados através de ultrassom *Doppler* transcraniano nos vasos distais do Polígono de Willis e de Angiografia por catéter (ROSSITTI; SVENDSEN, 1995). Os resultados indicaram existir um ajuste preciso do calibre arterial cerebral e do estresse de cisalhamento induzido pelo fluxo sanguíneo, que possivelmente induz a dilatação progressiva dos vasos nutrientes da MAV, bem como a regressão lenta dos calibres dos vasos após a remoção da lesão. Os vasos parecem se remodelar em resposta a alterações de longo prazo no fluxo sanguíneo,

de modo que o calibre do vaso seja remodelado para manter um nível constante de estresse de cisalhamento da parede (ROSSITTI; SVENDSEN, 1995).

A sobrecarga hemodinâmica que as MAVs provocam nos vasos nutridores cerebrais predispõe à formação e ao crescimento de aneurismas (STEFANI, 2001). Fisiologicamente, pode-se sugerir que a presença de aneurismas associados às MAVs evidencia maior grau de deterioração hemodinamicamente induzida da vasculatura relacionada à malformação, em comparação às MAVs sem aneurismas (MORGAN et al., 2017). Porém, não se pode presumir que as perturbações hemodinâmicas relacionadas às MAVs que produziram um aneurisma associado permaneçam constantes ao longo do tempo (MORGAN et al., 2017). A energia dirigida à parede do vaso pelo fluxo sanguíneo é considerada crítica no desenvolvimento de aneurismas associados às MAVs. Portanto, entender as perturbações no estresse de cisalhamento laminar da parede vascular é fundamental para a compreensão dos aneurismas e do potencial de ruptura das MAVs (MORGAN et al., 2017).

5 Localização e Tamanho

As MAVs podem estar situadas em qualquer região cerebral, principalmente na distribuição das artérias cerebrais médias e envolvendo as convexidades dos hemisférios, em continuidade com as leptomeninges adjacentes, podendo ainda estarem localizadas restritas à dura-máter ou ao plexo coróide (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010). As MAVs supratentoriais, incluindo as lesões superficiais e profundas, representam de 80% a 90% de todas as MAVs e têm angioarquitetura, apresentação clínica e prognóstico diferentes das MAVs infratentoriais (PAN et al., 2013). A diferença no suprimento arterial, na drenagem venosa e na localização funcional de MAVs situadas nos compartimentos supratentorial ou infratentorial pode contribuir para resultados conflitantes em estudos sobre MAVs cerebrais, especialmente em pesquisas a respeito de fatores de risco hemorrágicos relacionados a estas lesões (PAN et al., 2013). Portanto, Pan et al. (2013) reportaram serem necessárias pesquisas adicionais focadas em um compartimento cerebral individual onde possam se localizar as MAVs.

Nishino et al. (2017) estudaram MAVs localizadas no ângulo pontocerebelar, concluindo que os sintomas clínicos causados por MAVs nesta localização ocorreram em idade mais avançada em comparação com MAVs em outros locais. As MAVs localizadas superficialmente no cérebro são mais propensas a terem comunicações arteriais transdurais, em comparação às MAVs profundas (KOO et al. 2016). Koo et al. (2016) avaliaram 124 pacientes que apresentaram MAVs superficialmente localizadas, e 32 delas (25,8%) tinham comunicações arteriais transdurais associadas. Estas alterações parecem ser acompanhadas de características distintivas, como cefaleia crônica e idade avançada. Um maior tamanho e características difusas da MAV cerebral também foram associados à presença de comunicações arteriais transdurais (KOO et al., 2016).

As MAVs cerebrais são altamente heterogêneas e variam em tamanho e angioarquitetura, podendo-se encontrar desde lesões crípticas, que são invisíveis mesmo na Angiografia por catéter (descobertas em estudos anatômicos de hematomas removidos cirurgicamente), até MAVs gigantes, que podem envolver todo um hemisfério cerebral (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012).

As MAVs são geralmente divididas em categorias de tamanho: as < 3cm são lesões pequenas; entre 3 a 6cm são de diâmetro médio; \geq 6cm são grandes. Outra maneira de separar as MAVs em subgrupos de tamanhos, para fins de estudos seria: lesões < 3cm são pequenas; lesões \geq 3cm são grandes. De acordo com Alen et al. (2013), as Malformações Microarteriovenosas (microMAVs) são um subgrupo raro de MAVs cerebrais, caracterizadas à Angiografia cerebral por um *nidus* de diâmetro menor que 1cm ou sem um *nidus* claramente identificável, mas com uma veia de drenagem precoce.

6 Manifestações Clínicas

As MAVs cerebrais são as malformações vasculares sintomáticas mais comuns (BICKLE; GAILLARD, 2016). Estas lesões se manifestam clinicamente em qualquer período da vida, dependendo do seu tipo, da sua localização, do tamanho e da hemodinâmica da lesão sobre o parênquima cerebral, sendo mais comuns entre a 2ª e 4ª décadas de vida, onde a incidência de hemorragia está no seu pico (BACIN; PISKE, 2012; BROWN JR., 2000; GRAF; PERRET; TORNER et al., 1983; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; SANTOS et al., 2009; STEFANI; LEHMANN; FRACASSO, 2008). Uma MAV cerebral se torna clinicamente evidente quando a capacidade do hospedeiro para compensar a presença da lesão em termos hemodinâmicos atinge seu limite (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010).

As manifestações clínicas mais frequentes das MAVs são hemorragia (52% - 72%), convulsões (15% - 32%), cefaléia (1% - 24%) e déficit neurológico focal (2,3% - 7%) (FOK et al., 2015; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; MOHR; YAGHI, 2015; PEKMEZCI et al., 2016; STEFANI; LEHMANN; FRACASSO, 2008). Pacientes portadores de MAVs geralmente se apresentam em uma idade jovem com complicações sintomáticas como hemorragia intracraniana (HIC), convulsões, dores de cabeça ou déficits neurológicos, porém, alguns pacientes são assintomáticos ao diagnóstico (CHOWDHURY et al., 2015; DERDEYN et al., 2017; TONG et al., 2016; YANG et al., 2015; YOUNG et al., 2015). Os déficits neurológicos focais podem ser graduais e em sua maioria são limitados à região cerebral acometida pela MAV (MOHR; YAGHI, 2015).

Em estudo que utilizou dados de 3.299 pacientes consecutivos portadores de MAVs tratadas, Tong et al. (2016) observaram que a apresentação inicial das MAVs foi hemorragia em 57,9% dos casos, convulsão em 20,9%, cefaléia crônica em 14,9%, déficit neurológico focal em 5,2% e achado incidental (assintomático) em 1,2% dos pacientes. Pacientes portadores de MAVs podem apresentar sinais e sintomas de hipertensão venosa ou roubo vascular intracraniano, sendo este último fenômeno raro (BACIN; PISKE, 2012; BROWN et al., 2000).

Um estudo retrospectivo asiático conduzido por Chowdhury et al. (2015) examinou o padrão clínico e morfológico de MAVs cerebrais, juntamente com o seu tratamento e seus resultados a curto prazo, em um hospital terciário. Um total de 60 pacientes foram avaliados no período de 3 anos, e a HIC foi o tipo de apresentação

diagnóstica mais comum (70%) (CHOWDHURY et al., 2015). Dentre as características morfológicas destas lesões, uma das que mais se destacaram foi MAVs de maior tamanho (> 6cm) situadas em localização cerebral eloquente (CHOWDHURY et al., 2015).

Nishino et al. (2017) avaliaram 10 pacientes (6 homens e 4 mulheres), diagnosticados com MAV localizadas no ângulo pontocerebelar, sendo que 6 desses pacientes apresentaram hemorragia, 3 deles tiveram neuralgia trigeminal e 1 paciente desenvolveu hemorragia após neuralgia do trigêmeo. Além disso, 5 de 7 MAVs que se manifestaram com hemorragia tinham aneurismas relacionados ao fluxo associados a elas, embora nenhum aneurisma tenha sido detectado em pacientes com MAVs do ângulo pontocerebelar que se manifestaram com neuralgia trigeminal (NISHINO et al., 2017). Segundo Starke et al. (2011b), dados patológicos sugerem que aproximadamente 12% das MAVs se tornam sintomáticas, enquanto outras são identificadas incidentalmente em um estudo de imagem ou na autópsia. As MAVs gigantes diferem em seus achados típicos em comparação com lesões menores, pois as MAVs gigantes frequentemente se manifestam não apenas com hemorragia e/ou convulsões, mas também com disfunção neurológica transitória e progressiva através de fenômenos de roubo cerebral (KRETSCHMER; HEROS, 2011).

7 Diagnóstico por Imagem

As técnicas de imagem utilizadas para a avaliação das alterações vasculares cerebrais devem examinar não apenas o vaso, mas adicionalmente o parênquima encefálico, análise que pode ser realizada inicialmente através de estudos transversais (axiais) estruturais, como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) (AMARO JR.; RAMOS; CARDOSO, 2008; JAYARAMAN et al., 2012). Tanto a TC como a RM são técnicas que podem produzir também imagens angiográficas e de perfusão tecidual. Na avaliação das MAVs por imagem, os pacientes com lesões rotas são geralmente examinados na fase aguda por uma TC (Figura 4), para identificar hemorragia e a possível localização da lesão (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010; FOK et al., 2015).

Figura 4 - Aspecto de imagem por TC de uma MAV cerebral



Fonte: Caso cortesia do Professor Frank Gaillard,
www.radiopaedia.org (ID: 8172).

A RM é utilizada em caso de MAV não rota ou para encontrar a lesão em caso de hematoma lobar por ruptura de MAV, geralmente dias ou semanas após o sangramento (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010). O tamanho e a localização do *nidus* da MAV são precisamente delineados pela RM (Figura 5), assim como, devido à alta sensibilidade à hemossiderina, a RM é capaz de detectar hemorragia recente ou um hematoma antigo (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010). Com diferentes sequências de imagens disponíveis, a RM fornece 3 níveis de estudo da MAV:

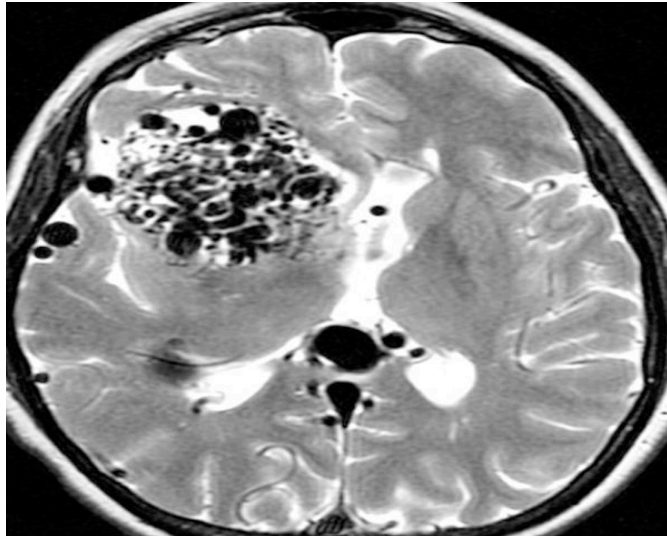
análise anatômica com as sequências convencionais, análise vascular, usando a Angiografia por Ressonância Magnética (ou Angiorressonância; AngioRM), e análise funcional (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010). A sequência FLAIR é valiosa técnica de RM para avaliar alterações glióticas e isquêmicas nas MAVs ou nos tecidos próximos (ESSIG et al., 2000). A RM avalia adequadamente o *nidus* da MAV (Figura 5), suas artérias nutridoras e veias de drenagem, assim como a relação da lesão com o tecido cerebral circundante e os ventrículos (LEBLANC et al., 1987).

A RM é útil no diagnóstico de MAVs e aumenta a precisão dos sistemas de classificação, que se baseiam na demonstração angiográfica de tamanho, localização, profundidade, suprimento arterial e drenagem venosa dessas lesões (LEBLANC et al., 1987). A resolução anatômica superior da RM, somada à menor taxa de falso negativo, ao não uso de contraste iodado e à não utilização de radiação ionizante, tornam a RM mais útil do que a TC para o diagnóstico de MAVs (LEBLANC et al., 1987).

MacDonald et al. (2016) realizaram estudo para explorar imagens de aneurismas e MAVs cerebrais, e, utilizando a RM com técnica de contraste de fase, avaliaram pacientes portando 5 aneurismas cerebrais e 3 MAVs cerebrais. Estes autores mensuraram a taxa de fluxo volumétrico e a pressão intravascular dos aneurismas e das MAVs, e seus resultados foram comparados com imagens de indivíduos “controles”. A RM com contraste de fase foi comparada à angiografia convencional por catéter, à AngioTC (Angiografia por Tomografia Computadorizada; ou Angiotomografia) e à AngioRM (Angiografia por Ressonância Magnética) (MACDONALD et al., 2016). A informação estrutural obtida pela técnica de contraste de fase concordou com os resultados obtidos pelas outras modalidades de imagem. A RM com técnica de contraste de fase foi superior às modalidades com as quais foi comparada em relação à quantificação de fluxo, fornecendo estimativas não invasivas de velocidade, taxa de fluxo volumétrico e pressão intravascular (MACDONALD et al., 2016).

Nos pacientes com MAVs a pressão intranidal teve a tendência de ser mais alta em MAVs de maior tamanho, observando-se uma relação positiva entre o tamanho do *nidus* e a pressão intravascular (MACDONALD et al., 2016). O estudo confirmou que existe maior fluxo nos sistemas arterial e venoso das MAVs, com a informação funcional do fluxo vascular complementando a imagem anatômica na compreensão das MAVs cerebrais (MACDONALD et al., 2016).

Figura 5 - Aspecto de imagem típico de uma MAV cerebral na RM em ponderação T2



Fonte: Caso cortesia do Professor Frank Gaillard, www.radiopaedia.org (ID: 4000).

A avaliação por imagem das MAVs e aneurismas intracranianos se desenvolveu muito com o advento da TC e da RM, porém a angiografia convencional por catéter continua como padrão de referência (padrão-ouro) no diagnóstico, na terapêutica e no seguimento pós-tratamento das MAVs, mesmo sendo um procedimento invasivo com riscos potenciais (AJIBOYE et al., 2014; BACIN; PISKE, 2012; DERDEYN et al., 2017; FOK et al., 2015; JOINT WRITING GROUP OF THE TECHNOLOGY ASSESSMENT COMMITTEE et al., 2001; JOSEPHSON et al., 2014; NAGARAJA et al., 2005; SINGH et al., 2018).

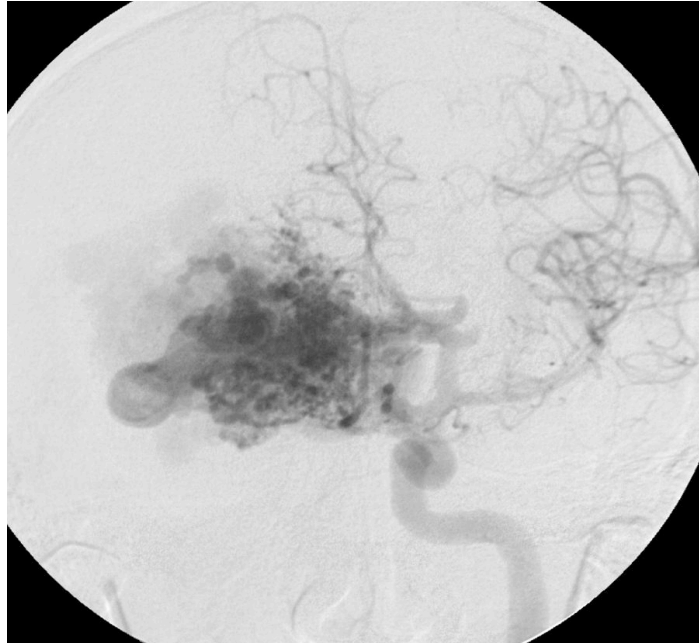
A angiografia por catéter (Figura 6) fornece informação mais detalhada e precisa sobre a angioarquitetura e hemodinâmica da MAV, ajudando a identificar adultos e crianças com maior risco de hemorragia, e auxiliar no pré-operatório (DERDEYN et al, 2017; MA et al., 2017a; STARKE et al., 2011b). Quando uma MAV é identificada ou suspeita pela TC ou RM, a angiografia por catéter geralmente é realizada para caracterizar mais a lesão e considerar o tratamento (DERDEYN et al., 2017). Os achados arquitetônicos das MAVs na angiografia por catéter, pertinentes na configuração adulta, são semelhantes aos da configuração pediátrica (DERDEYN et al., 2017).

De acordo com Alen et al. (2013), as malformações microarteriovenosas (microMAVs) são um subgrupo raro de MAVs cerebrais caracterizados por um *nidus*

menor que 1cm. Estes autores revisaram os estudos de angiografia realizados em sua instituição desde 2000, com objetivo de avaliar as características das microMAVs, encontrando 28 pacientes com lesões desse tipo. Os autores relataram que, se a angiografia por catéter inicial for negativa para detectar microMAVs, recomenda-se controle com angiografia tardia ou super-seletiva. Algumas microMAVs que possuem artérias nutridoras imperceptíveis (não visíveis à imagem), veias de drenagem única e estão localizadas profundamente no cérebro, são de difícil diagnóstico (indetectáveis) (CAI et al., 2016). Essas MAVs são consideradas adormecidas (dormentes) e com possibilidade de apresentarem nova hemorragia, geralmente com alta morbimortalidade (CAI et al., 2016). A angiografia precoce no contexto do hematoma pode dificultar o diagnóstico das microMAVs (ALEN et al., 2013), sendo necessário um tempo de diagnóstico adequado e *follow-up* para detectar microMAVs dormentes (CAI et al., 2016).

A AngioTC e a AngioRM são menos invasivas e podem ser tão precisas quanto a angiografia por catéter na identificação de MAVs após HIC (JOSEPHSON et al., 2014). A AngioRM é utilizada como alternativa não invasiva no diagnóstico e acompanhamento das MAVs (NAGARAJA et al., 2005). Nagaraja et al. (2005) compararam a AngioRM com a angiografia por catéter, e seus resultados mostraram uma excelente correlação entre as duas técnicas angiográficas para a medição da dimensão linear máxima e do volume do *nidus* das MAVs. Em artigos recentes, Tranvinh et al. (2017) discutiram avanços nas técnicas de diagnóstico por imagem de MAVs cerebrais, e Singh et al. (2018) demonstraram que uma nova técnica de AngioTC com alta resolução temporal pode ser uma alternativa não invasiva promissora à angiografia convencional para avaliar MAVs cerebrais. O esperado dos métodos de imagem é que eles sejam úteis na demonstração das características radiológicas das MAVs, auxiliando na identificação dos pacientes que se beneficiarão do tratamento de intervenção, ajudando a tomar decisões terapêuticas (MA et al., 2017a).

Figura 6 - Angiografia convencional por catéter demonstrando MAV cerebral



Fonte: Caso cortesia do Professor Frank Gaillard,
www.radiopaedia.org (ID: 4000).

8 Sistemas de Classificação

A classificação das MAVs de acordo com os sistemas de pontuação atuais (atribuem graus ou categorias) é útil para avaliar o significado prognóstico dessas escalas, já que algumas destas classificações têm mostrado maiores taxas de complicação em lesões de alto grau (KIM et al., 2006; STARKE et al., 2009). Vários fatores foram identificados como responsáveis por aumentar a incidência de desfecho adverso após cirurgia em MAVs cerebrais (MORGAN et al., 2017). A menos que tais fatores possam ser comprovadamente generalizáveis para todas as MAVs, e não apenas para aquelas selecionadas para cirurgia, os sistemas de classificação cirúrgica teriam aplicação limitada (MORGAN et al., 2017). Esta questão da generalização dos sistemas de classificação cirúrgica foi abordada e, segundo Morgan et al. (2017), tais fatores de risco foram considerados generalizáveis e úteis, podendo haver um alto grau de confiança quanto à sua validade para prever o risco cirúrgico em MAVs, quando incorporados nos sistemas de classificação.

Spetzler e Martin (1986) desenvolveram sistema de classificação simples (Figura 7), projetado para prever o risco de morbidade e mortalidade relacionado ao tratamento cirúrgico das MAVs. Esta classificação é a mais empregada atualmente, devido à sua facilidade de uso e por se correlacionar com o prognóstico, baseando-se em características da MAV observadas em exame de imagem (MORGAN et al., 2017; STEFANI; LEHMANN; FRACASSO, 2008). O sistema de classificação de MAVs proposto por Spetzler-Martin relaciona morfologia (tamanho e padrão de drenagem venosa da lesão) e localização (eloquência neurológica do cérebro adjacente) para graduar a lesão e prever o seu risco cirúrgico. O escore varia de 1 a 5 pontos e as MAVs são classificadas em uma das categorias de graduação (SPETZLER; MARTIN, 1986). Quanto mais alto o escore obtido na classificação, maior chance de hemorragia (WEISSLEDER et al., 2007).

Segundo Spetzler e Martin (1986), MAVs de Grau I são pequenas, superficiais, e localizadas em córtex não eloquente; lesões Grau V são grandes, profundas, e situadas em áreas neurologicamente críticas; e, hipoteticamente, lesões Grau VI seriam inoperáveis. Estudo retrospectivo com 48 pacientes que foram submetidos a cirurgia eletiva para MAVs, realizou análise estatística para descobrir os melhores fatores preditores de morbidade operatória (STEINMEIER et

al., 1989). Este referido estudo comparou o valor preditivo dos diferentes sistemas de classificação, os quais foram aplicados à série de pacientes analisada pelos autores. Esta classificação de MAVs de Spetzler-Martin proporcionou melhor previsão de risco cirúrgico do que outros sistemas propostos (STEINMEIER et al. 1989). O sistema de classificação de Spetzler-Martin já foi validado externamente (DAVIDSON; MORGAN, 2010; MORGAN et al., 2017).

Figura 7 - Representação da classificação de Spetzler-Martin

<i>Spetzler- Martin grading</i>	
Size of nidus	
	Small (<3 cm) 1
	Medium (3–6 cm) 2
	Large (>6 cm) 3
Cortical Eloquence(sensorimotor, language, visual, thalamus, hypothalamus, internal capsule, brain stem, cerebellar peduncles, and deep cerebellar nuclei)	
	Yes 1
	No 0
Deep venous drainage	
	Yes 1
	No 0
AVM grade = sum (size + eloquence + deep component)	

Fonte: Adaptado e extraído de Sedain (2008) e também adaptado a partir de Spetzler e Martin (1986) pelo autor.

Spetzler e Ponce (2011) propuseram uma nova classificação em 3 categorias (Figura 8) para as MAVs cerebrais, baseada na classificação em 5 categorias (graus) de Spetzler e Martin (1986), refletindo o paradigma de tratamento para essas lesões, praticado na instituição dos autores. A classe A da nova classificação de Spetzler-Ponce combina as MAVs de graus I e II da classificação de Spetzler-Martin; a classe B engloba as MAVs de grau III e a classe C combina as MAVs de Graus IV e V (SPETZLER; PONCE, 2011).

O tratamento recomendado para MAVs de classe A é a cirurgia; para MAVs de classe B, recomenda-se tratamento com múltiplas modalidades de intervenção; quanto às MAVs de classe C, o recomendável é apenas observação, ou seja, tratamento conservador, sem intervenção (SPETZLER; PONCE, 2011). Exceções para se realizar tratamento intervencionista na classe C incluem hemorragia recorrente, déficit neurológico progressivo, sintomas da síndrome do roubo cerebral

e aneurismas relacionados às MAVs.

Para avaliar se a nova combinação da classificação original de Spetzler-Martin em 3 novas categorias seria garantida, a partir da perspectiva dos resultados cirúrgicos, o novo sistema de 3 categorias proposto por Spetzler-Ponce foi aplicado a 1.476 pacientes de 7 séries cirúrgicas, nas quais os resultados foram estratificados de acordo com os graus de Spetzler-Martin. As comparações realizadas dos graus individuais de Spetzler-Martin na série analisada mostraram que o menor número de diferenças significativas ($p < 0,05$) nos resultados cirúrgicos ocorreram entre as MAVs dos graus I e II e dos graus IV e V, justificando em parte a combinação das MAVs desses graus em uma única categoria (SPETZLER; PONCE, 2011).

Figura 8 - Representação da classificação de MAVs conforme Spetzler-Ponce

<i>Spetzler-Ponce grading system</i>			
<u>Category</u>		<u>Original classification of Spetzler-Martin</u>	<u>Treatment</u>
A	=>	grades I and II	=> surgery
B	=>	grade III	=> combined
C	=>	grades IV and V	=> no treatment *

* There are exceptions for treatment of Class C AVMs: recurrent hemorrhages, progressive neurological deficits, steal-related symptoms, and AVM-related aneurysms.

Fonte: Adaptado de Spetzler e Ponce (2011) pelo autor.

Ao modificar o sistema de classificação de Spetzler-Martin de 5 categorias (graus) e condensá-lo em novo sistema classificatório, os autores demonstraram que o seu novo sistema, dividindo as MAVs em 3 categorias, manteve a capacidade de prever resultados neurológicos desfavoráveis após o tratamento, de forma equivalente ao sistema anterior de 5 categorias. Esta nova proposta simplifica o sistema de Spetzler-Martin e serve de guia para o tratamento, porém não deve substituir a análise individual das MAVs (SPETZLER; PONCE, 2011).

O novo sistema proposto simplifica as opções de tratamento e aumenta o poder estatístico de predição do risco cirúrgico, pois classifica as MAVs em 3 categorias em oposição às 5 categorias de Spetzler-Martin (SPETZLER; PONCE, 2011). No entanto, o aumento do número de categorias com a introdução de novas variáveis na classificação de MAVs, resulta em menos pacientes em cada categoria, enfraquecendo o poder estatístico de um estudo (SPETZLER; PONCE, 2011). A amplitude e extensão dos riscos são bem previstas pelas escalas de classificação de

Spetzler-Martin e Spetzler-Ponce, fornecendo uma boa base para estimar o risco de complicações que levam a um novo déficit neurológico incapacitante e permanente após a cirurgia em MAVs (MORGAN et al., 2017). Embora as modalidades terapêuticas tenham esquemas diferentes para estimar os riscos de tratamento, o poder das categorias de Spetzler-Ponce em estratificar os riscos cirúrgicos sugere que este sistema de classificação pode ser usado para comparar as modalidades de tratamento (MORGAN et al., 2017).

Outros sistemas de classificação mais simples e mais complexos foram propostos, todos eles adicionando novas variáveis, tanto para prever o risco cirúrgico como para prever o desfecho após embolização ou radiocirurgia, cada um desses sistemas apresentando vantagens e desvantagens (CONGER et al., 2015; DAVIES et al., 2012; DUMONT et al., 2015; JIAO et al., 2018; KIM et al., 2015; LAWTON et al., 2010; POLLOCK; FLICKINGER, 2008; SPEARS et al., 2006; STARKE et al., 2013). Uma revisão da literatura relatou que tanto o sistema de classificação de Spetzler-Martin, a sua versão simplificada por Spetzler-Ponce e a classificação suplementar de Lawton-Young são excelentes para prever o risco de cirurgia nas MAVs cerebrais (MORGAN et al., 2017).

Recentemente, foi proposto um sistema de classificação que considera fatores hemodinâmicos e anatômicos divididos em categorias, fazendo uma estimativa do risco de hemorragia em pacientes com MAVs (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

9 Diagnósticos Diferenciais

O diagnóstico diferencial das MAVs cerebrais é limitado (LARSON III, 2009), embora sinais clínicos como cefaleia, déficits focais, convulsões, hemorragia cerebral e hipertensão intracraniana, entre outros, possam ser desencadeados por diversas condições neurológicas, dentre as quais as MAVs figuram na lista de possíveis diagnósticos. É importante considerar alguns diagnósticos diferenciais, especialmente em situações onde um método de investigação diagnóstica, isoladamente, não permite a caracterização completa da MAV; do ponto de vista de imagem, podem ser destacados os seguintes diagnósticos diferenciais para as MAVs cerebrais: outras malformações vasculares cerebrais, como: a Angiopatia proliferativa cerebral, a Síndrome de Wyburn-Mason (Síndrome Metamérica Arteriovenosa Cerebrofacial - SMAC; também chamada de *Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndrome* - CAMS), a Fístula Arteriovenosa Dural, a Anomalia do Desenvolvimento Venoso (ADV), o Angioma Caveroso (Cavernoma), os Infartos cerebrais subagudos, os Aneurismas, a Síndrome de Sturge-Weber, Meningioangiomatose, os Tumores vasculares (por exemplo, o Hemangioblastoma), os tumores cerebrais (por exemplo: Glioblastoma, Metástase hemorrágica, Glioma de alto grau; Angiopatia Amiloide; Tumores com calcificações, incluindo Oligodendroglioma e Astrocitoma de baixo grau) (BICKLE; GAILLARD, 2016; BACIN; PISKE, 2012; LARSON III, 2009).

A MAV pode coexistir com outros distúrbios vasculares, como a doença de “*Moyamoya*” (ENAM; MALIK, 1999), a Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (PUTMAN et al., 1996) ou a síndrome da Malformação Capilar-Malformação Arteriovenosa (NIKOLAEV et al., 2018). Em alguns casos a MAV pode não ser diagnosticada por estar trombosada, por ser muito pequena ou pela presença de hemorragia aguda comprimindo o tecido adjacente, o que mascara o diagnóstico pela TC e pela RM, permanecendo a Angiografia convencional digital por catéter como principal método nesses casos (BACIN; PISKE, 2012).

10 Tratamento

Diferentes estratégias de tratamento das MAVs foram propostas, devendo a terapia ser multidisciplinar, com o objetivo de definir a melhor maneira de obter a cura completa com menores riscos (BACIN; PISKE, 2012; CENZATO et al., 2017; JOINT WRITING GROUP OF THE TECHNOLOGY ASSESSMENT COMMITTEE et al., 2001; PESCHILLO et al., 2014; STEFANI; LEHMANN; FRACASSO, 2008). A terapêutica das MAVs representa um grande desafio, pois as características dessas lesões são variadas e o seu comportamento é difícil de prever (CONGER et al., 2015; SANTOS et al., 2009). Avanços recentes ampliaram as opções terapêuticas e melhoraram os resultados, disseminando novas indicações de tratamento para pacientes portadores de lesões que eram consideradas inoperáveis no passado (PESCHILLO et al., 2014).

O tratamento das MAVs é baseado em fatores clínicos e de imagem, sendo o objetivo eliminar o risco de hemorragia e preservar ou melhorar o estado neurológico funcional, sem acrescentar morbidade (CONGER et al., 2015; DERDEYN et al., 2017; KHALIL et al., 2016; LAAKSO et al., 2011; STARKE et al., 2011b). Tanto a MAV cerebral quanto um possível aneurisma associado a ela precisam ser considerados para tratamento, porque a obliteração incompleta da MAV representa fator de risco para a ocorrência de novo evento de hemorragia, para a recorrência do aneurisma ou para o desenvolvimento de novas lesões, fenômenos estes explicados por mudanças hemodinâmicas induzidas pela MAV parcialmente tratada (PLATZ et al., 2014).

Existem quatro grandes opções de tratamento para as MAVs cerebrais, três delas envolvendo intervenção invasiva, e uma estratégia conservadora. As modalidades atuais de tratamento que previnem a ocorrência de futuros episódios de hemorragia são todas invasivas, especialmente em jovens e crianças (MA et al., 2017a). A lesão pode ser apenas monitorada de forma expectante (observação, sem intervenção) pela forma de tratamento conservador, com a aceitação de que o paciente tem risco relacionado à história natural da patologia, para o desenvolvimento de hemorragia, déficit neurológico ou convulsão (STARKE et al., 2011b). O tratamento intervencionista tem por objetivo erradicar a MAV através do emprego da cirurgia, da radiocirurgia (radioterapia) e da embolização por catéter, utilizadas isoladamente ou em combinação, cada uma com diferentes riscos

(AJIBOYE et al., 2014; CONGER et al., 2015; FOK et al., 2015). A avaliação dos riscos do tratamento intervencionista e do tratamento conservador é essencial para alcançar o melhor resultado (CONGER et al., 2015).

O tratamento das MAVs cerebrais não rotas e rotas permanece controverso (DERDEYN et al., 2017; MAGRO et al., 2016; PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017). Derdeyn et al. (2017) e Peschillo et al. (2014) publicaram revisões sobre as modernas aquisições e estratégias de tratamento das MAVs rotas e não rotas. Adicionalmente, mesmo após a publicação do ensaio clínico ARUBA, a estratégia de tratamento ideal, especificamente para as MAVs não rotas, continua sendo controversa, tornando importante a questão da seleção de pacientes portadores de MAVs considerados para tratamento (FUKUDA et al., 2017; MOHR et al., 2014; PLATZ et al., 2014). Além disso, os riscos anuais de hemorragia e convulsões são frequentemente considerados constantes ao longo da vida, embora alguns autores discordem desse conceito (DERDEYN et al., 2017; MORGAN, 2011). Pesquisas adicionais além do estudo ARUBA são necessárias para delinear o tratamento mais adequado para MAVs não rotas (HONG et al., 2016).

Morgan et al. (2017) realizaram recente revisão crítica da literatura sobre os resultados clínicos e os riscos da cirurgia e do tratamento conservador (observação, sem intervenção) para MAVs cerebrais, visando a obter melhor compreensão do papel da cirurgia na alteração da morbidade e mortalidade das MAVs não tratadas.

Embora grandes avanços tenham sido feitos no tratamento cirúrgico das MAVs, muitos aspectos não se modificaram, permanecendo controvérsia considerável sobre qual a melhor estratégia de tratamento para pacientes com MAVs (MORGAN et al., 2017). Os autores concluíram que pesquisas contínuas são necessárias para avaliar os resultados das diversas estratégias de tratamento disponíveis atualmente para as MAVs cerebrais. Assim, a sintomatologia do paciente na apresentação da doença, a sua história natural, bem como o risco de hemorragia da MAV e as características da lesão (anatômicas, biológicas, funcionais) que possam aumentar este risco, são fatores a serem considerados no planejamento terapêutico e no seguimento após tratamento, devendo ser avaliadas caso a caso (PESCHILLO et al., 2014; TASIC et al., 2011).

O tratamento definitivo atual oferece uma redução global de 32% a 94% no risco de hemorragia (YANG et al., 2016). Do ponto de vista da taxa de obliteração da MAV, a cirurgia ainda deveria permanecer como modalidade ideal em casos

selecionados, pois o procedimento exclui a MAV do cérebro definitivamente (CONGER et al., 2015; YANG et al., 2016). A radioterapia é opção de intervenção definitiva para MAVs, quando a cirurgia tem alto risco de morbidade, mas a cura pela radioterapia pode demorar alguns anos, durante os quais persiste o risco de ruptura (CONGER et al., 2015; DING et al., 2017b). O tratamento endovascular está disponível em muitos centros, apesar de a cura completa ser difícil de alcançar, sendo esta modalidade mais útil associada à cirurgia ou à radioterapia (radiocirurgia) (CONGER et al., 2015; HONG et al., 2016).

Yang et al. (2016) compararam o risco de hemorragia tardia em MAVs (pelo menos dois anos após o último tratamento da lesão) associado com suas diferentes modalidades de tratamento. Do total de 420 indivíduos, 22 pacientes (5,2%) apresentaram 28 episódios de hemorragias tardias, e o intervalo médio de tempo entre o último tratamento e a hemorragia tardia foi de 7,6 anos (YANG et al., 2016). A ressecção cirúrgica foi associada ao menor risco de hemorragia tardia em comparação com outras modalidades de tratamento (YANG et al., 2016). Os pacientes do grupo que apresentou hemorragia tardia após tratamento apresentaram MAV maiores (3,8cm vs. 2,9cm; $p < 0,01$) e de maior grau na classificação de Spetzler-Martin ($p = 0,04$) em comparação com o grupo que não apresentou hemorragia tardia (YANG et al., 2016). A taxa global de hemorragia tardia pós-tratamento de MAVs, no estudo de Yang et al. (2016), foi de 1,2 por 100 pacientes-ano, um pouco menor do que a média relatada na literatura. Os resultados de Yang et al. (2016), mostraram vantagem da cirurgia em relação à embolização (0,4% vs. 3,7%) no controle da hemorragia tardia associada às MAVs.

As MAVs podem diferir em características de angioarquitetura, assim como pode o tratamento variar entre os pacientes (ABECASSIS et al., 2014). Conforme referido anteriormente, a estratégia terapêutica das MAVs não está totalmente definida, e a decisão de tratar a lesão depende de pesar o risco subsequente de HIC com os riscos de morbidade do tratamento intervencionista (ABECASSIS et al., 2014; DERDEYN et al., 2017; CONGER et al., 2015; FOK et al., 2015; PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

Em concordância com argumentos já expostos, embora o tratamento intervencionista para MAVs rotas seja usualmente realizado, o tratamento de MAVs não rotas permanece controverso, mesmo após os resultados do estudo ARUBA (HONG et al., 2016). Mais estudos estão sendo realizados para avaliar a

durabilidade das conclusões do ARUBA (HONG et al., 2016).

A identificação dos fatores de risco e da morbidade associada à hemorragia decorrente das MAVs pode ajudar a formular a melhor opção de tratamento para MAVs não rotas (FUKUDA et al., 2017; PLATZ et al., 2014).

11 Epidemiologia das Malformações Arteriovenosas Cerebrais

As malformações arteriovenosas cerebrais (MAVs) são lesões complexas que possuem apresentações clínicas e prognósticos variáveis, sendo a HIC a ocorrência mais grave associada a essas lesões (ALEXANDER et al., 2015; NAGARAJA et al., 2005). Neste sentido, a identificação dos pacientes portadores dessas lesões e as respectivas características das MAVs podem ajudar a rastrear lesões de maior risco, para as quais o tratamento é mais apropriado (ALEXANDER et al., 2015). A detecção precoce da MAV intracraniana pode melhorar o desfecho do paciente se o tratamento prevenir a ocorrência ou recorrência de HIC (JOSEPHSON et al., 2014). Artigos recentes buscaram revisar diversos aspectos relacionados às MAVs, incluindo epidemiologia, genética, patofisiologia, apresentação clínica, diagnóstico, classificação, história natural e tratamento (MORGAN et al., 2017; OSBUN; REYNOLDS; BARROW, 2017; OZPINAR; MENDEZ; ABLA, 2017).

11.1 Origem das MAVs

Embora as MAVs sejam consideradas provavelmente lesões congênitas formadas durante os estágios embrionários ou fetais do desenvolvimento, alguns pesquisadores acreditam que elas possam se modificar ao longo do tempo (aumento ou recorrência foram relatados na literatura), ressaltando-se que a sua etiologia não é totalmente compreendida (AGUIAR et al., 2012; BICKLE; GAILLARD, 2016; GEIBPRASERT et al., 2010; HASIMOTO; NOZAKI, 1999; LAAKSO et al., 2011).

Alguns autores apoiaram o conceito de que a maioria das MAVs não seria necessariamente uma entidade congênita, mas que se desenvolveria nas primeiras décadas de vida (PETRIDIS et al., 2016; MORALES et al., 2014). Segundo Kretschmer e Heros (2011), as MAVs podem crescer durante a infância, adolescência e na idade adulta jovem, sendo mais raro que estas lesões cresçam significativamente em adultos mais maduros. Morales et al. (2014) e Mohr e Yaghi (2015) igualmente questionaram se as MAVs seriam realmente lesões congênitas, sustentando essa argumentação com a observação de crescente número de casos documentados de formação “*de novo*” de MAVs intracranianas (KILBOURN et al., 2014; PABANEY et al., 2016; SHI et al., 2018; SHIDOH et al., 2017). Estes casos de crescimento e desenvolvimento de novas MAVs em crianças e adultos poderiam ser

desencadeados por eventos isquêmicos, hemorrágicos, inflamatórios ou traumáticos, juntamente com predisposições genéticas, que levariam a respostas angiogênicas aberrantes (PABANEY et al., 2016; SHI et al., 2018).

Conforme revisão da literatura realizada por Lv e Wang (2018), foi relatado que um pequeno número de pacientes desenvolveu MAVs cerebrais completamente novas (ou “*de novo*”) após eventos como cirurgia cerebral, hemorragia, traumatismo crânio-encefálico ou AVC isquêmico. O comportamento e evolução dessas MAVs cerebrais de surgimento pós-natal ou “*de novo*” são desconhecidos (LV; WANG, 2018). O desenvolvimento pós-natal de MAVs cerebrais parenquimatosas também poderia ser postulado devido ao diagnóstico extremamente raro dessas lesões no útero, apesar da disponibilidade generalizada de modalidades de imagem fetal de alta resolução (MORALES-VALERO et al., 2014).

11.2 Idade de diagnóstico

As MAVs são diagnosticadas mais frequentemente em adultos com cerca de 40 anos (MOHR et al., 2014). Weissleder et al. (2007) relatam que a faixa etária principal em que as MAVs são diagnosticadas é dos 20 aos 40 anos de idade, e Chowdhury et al. (2015) relataram que a idade média de diagnóstico tende a ser na 3ª década de vida. Hernesniemi et al. (2008) referem que as MAVs representam um problema neurológico significativo porque os pacientes são em sua maioria jovens e saudáveis. Avaliação feita por Petridis et al. (2016) sugeriu que alcançar idade avançada portando uma MAV cerebral não tratada é improvável.

11.3 Prevalência

Al-Shahi Salman et al. (2002) afirmaram que a prevalência das MAVs é difícil de estimar, dado a falta de uma população que seja submetida a rastreamento por imagem cerebral uniforme e regularmente. A prevalência em indivíduos vivos é subestimada, em primeiro lugar devido à falta de casos diagnosticados e que deveriam ser arquivados em um registro para futuros estudos, e, em segundo lugar, porque grande parte das MAVs assintomáticas não são incluídas na contagem por justamente não serem detectadas (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010). Desse modo, devido à raridade da doença e à existência de pacientes assintomáticos, o

estabelecimento de uma verdadeira taxa de prevalência é difícil (STAPF et al., 2000). Al-Shahi Salman et al. (2002) conduziram um estudo populacional com o objetivo de aferir a prevalência de MAV cerebral, e utilizaram múltiplas fontes de verificação de casos para estabelecer a prevalência pontual de MAVs cerebrais na população adulta de uma região da Escócia. De 148 indivíduos elegíveis, 93 adultos (> 16 anos) preencheram os critérios de inclusão (40 mulheres e 53 homens) (AL-SHAHI SALMAN et al., 2002). A prevalência bruta mínima de MAV cerebral obtida por Al-Shahi Salman et al. (2002) foi de 15 casos por 100.000 adultos, sendo que a análise de captura-recaptura forneceu prevalência ajustada de 18 casos a cada 100.000 adultos (IC 95%: 16 - 24).

Segundo Stefani, Lehmann e Fracasso (2008), as MAVs tem prevalência de cerca de 0,52% na população. Morris et al. (2009) reportaram no seu estudo que as MAVs tiveram uma prevalência estimada de 0,05% (IC 95%: 0,01% - 0,10%) entre a população de indivíduos saudáveis avaliada. Bacin e Piske (2012) consideraram que a frequência de MAVs cerebrais na população geral seja de aproximadamente 4,3%.

A relação entre a prevalência das MAVs e a idade dos pacientes não foi devidamente examinada, e as estimativas anteriores de prevalência de MAVs se concentraram em adultos, sendo a prevalência destas lesões em crianças uma questão não muito estudada na literatura (O'LYNNGER et al., 2011). O'Lynnnger et al. (2011) analisaram uma grande série consecutiva de Ressonâncias Magnéticas (RMs) de crianças e adultos jovens (14.936 pacientes com idade \leq 25 anos) originados de sua instituição no período de 11 anos, a fim de examinar a relação entre a idade e a prevalência das MAVs em exame de imagem. As MAVs cerebrais foram identificadas em 55 pacientes (0,37%) do total de indivíduos avaliados, sendo que 30 deles apresentaram sinais e sintomas relacionados à hemorragia cerebral. A prevalência de MAVs cerebrais diagnosticadas pela RM aumentou com o avançar da idade ($p = 0,001$), assim como no subgrupo de MAVs descobertas incidentalmente, onde também a prevalência dessas lesões aumentou significativamente com a idade ($p = 0,02$) (O'LYNNGER et al., 2011).

O'Lynnnger et al. (2011) ressaltaram que a população de crianças submetidas à RM cerebral é diferente da população em geral e, portanto, referiram parecer provável que a prevalência através da RM seja uma superestimação da prevalência de MAV na população em geral. Os autores concluíram que a prevalência de MAVs

cerebrais, conforme são diagnosticadas por RM, aumenta com o avanço da idade na faixa etária pediátrica.

11.4 Incidência

A incidência global de malformações vasculares de todos os tipos na população em geral é cerca de 2% (LARSON III, 2009). Berman et al. (2000) relataram que uma estimativa confiável para a ocorrência de MAVs é a taxa de detecção de lesões sintomáticas, a qual foi reportada pelos autores como de 0,94 por 100.000 pessoas-ano. Estudos apontaram que as MAVs são lesões de relativa raridade, com taxa estimada de detecção (incidência) de aproximadamente 1 caso por 100.000 pessoas-ano, embora a incidência de MAVs não rotas e assintomáticas pareça aumentar gradualmente à medida que a disponibilidade de exames por imagem não invasivos está se tornando mais generalizada (CHOI; MOHR, 2005; LAAKSO et al., 2011; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). A proporção de pacientes com MAVs descobertas incidentalmente aumentou de menos de 2% nos estudos iniciais para 10% em séries contemporâneas (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012).

Pesquisas realizadas em grandes populações submetidas não uniformemente à imagem cerebral e seguidas prospectivamente, relataram taxa de detecção variando de aproximadamente 1,1 a 1,4 casos de MAV a cada 100.000 pessoas-ano (AL-SHAHI SALMAN et al., 2003; STAPF et al., 2003b). Al-Shahi Salman et al. (2003) relataram taxa de detecção de MAVs assintomáticas (sem hemorragia) de 0,23 casos a cada 100.000 pessoas-ano (IC 95%: 0,14 - 0,36). No estudo de Stapf et al. (2003b), a taxa de incidência bruta para o primeiro episódio hemorrágico em MAVs na população estudada foi de 0,51 por 100.000 pessoas-ano (IC 95%: 0,41 - 0,61). O estudo de Gabriel et al. (2010) analisou registros médicos e outras bases de dados de uma população do norte da Califórnia, reportando uma taxa de detecção combinada de MAVs igual a 1,3 (IC 95%: 1,2 - 1,4) por 100.000 pessoas-ano, sem heterogeneidade entre os estudos ($p = 0,25$). A revisão de Abecassis et al. (2014) selecionou estudos que relataram taxas anuais de hemorragia e que incluíram 100 pacientes ou 5 anos de seguimento sem tratamento, encontrando incidência de MAVs de 1,12 - 1,42 casos por 100.000 pessoas-ano, e que 38% a 68% dos novos casos foram de apresentação hemorrágica.

A recuperação de informações demográficas sobre todos os pacientes portadores de MAV, a partir de conjuntos de dados nacionais e sua comparação com o perfil demográfico nacional, pode ser uma maneira de abordar a história natural destas malformações (PETRIDIS et al., 2016). Petridis et al. (2016) avaliaram um total de 6.527 pacientes hospitalizados de 2009 a 2013 na Alemanha devido à MAV cerebral. Conforme os autores, a taxa de admissão hospitalar idade-específica durante o primeiro ano de vida foi considerada alta, atingindo 19 casos por 100.000 pacientes durante o período de 5 anos, correspondendo à taxa de admissão hospitalar anual devido à MAV de 3,8 a cada 100.000 bebês. Um pico primário de admissões hospitalares foi observado durante o 1º ano de vida, com 125 admissões. Além do 1º ano de vida, as admissões por MAV foram raras durante as primeiras décadas, mas se tornaram mais frequentes a partir de então, até que o número de admissões atingiu um pico na faixa etária de 45 a 49 anos. Durante o 1º ano de vida verificou-se uma alta taxa de admissão que se tornou mais baixa no decorrer dos anos. Esta taxa cresceu constantemente durante as primeiras décadas de vida, atingindo um platô na faixa etária de 20 a 34 anos, alcançando o valor de 11,1 admissões por MAV a cada 100.000 pacientes. Este dado correspondeu a uma admissão anual de 2,2 MAVs por 100.000 pacientes verificadas na faixa etária dos 30 aos 34 anos (PETRIDIS et al., 2016).

Conforme já exposto acima, Petridis et al. (2016) consideraram que seus dados suportam parcialmente o conceito de desenvolvimento pós-natal de MAV cerebral. Em um aspecto, na opinião dos autores, foi identificado que 125 admissões hospitalares alemãs deveram-se à MAVs em crianças menores de 1 ano, e, portanto, estas lesões poderiam ser consideradas uma entidade especial, ou seja, malformações verdadeiramente congênitas. Em contrapartida, Petridis et al. (2016) afirmaram que o restante das MAVs em suas séries não poderia ser considerado congênito, uma vez que os dados mostraram que o risco de se tornar sintomático aumenta até alcançar a idade de 20 a 25 anos. Os autores postularam que seria lógico assumir que esse período de vida corresponde ao tempo de desenvolvimento da MAV.

Uma visão ligeiramente diferente poderia afirmar que a lesão já estaria presente já ao nascimento, e que durante as primeiras décadas de vida a MAV crescería, amadureceria e se tornaria frágil (PETRIDIS et al., 2016). Em conjunto, como já discutido anteriormente, as características únicas das MAVs cerebrais

pediátricas implicam que estas lesões não são estáticas e congênitas e, em vez disso, é provável que o processo de patogênese das MAVs continue durante a infância em muitos casos (O'LYNNGER et al., 2011).

As MAVs cerebrais tendem a ser solitárias na maioria dos casos (95% - 98%), e, quando múltiplas (2% dos casos), devemos considerar no diagnóstico diferencial as associações sindrômicas, incluindo a Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (HHT ou síndrome de Osler-Weber-Rendu) e a Síndrome de Wyburn-Mason (também conhecida como Síndrome Metamérica Arteriovenosa Cerebrofacial - SMAC ou doença de Bonnet-Dechaume-Blanc) (BACIN; PISKE, 2012; BICKLE; GAILLARD, 2016; STEFANI; LEHMANN; FRACASSO, 2008).

A incidência de MAVs múltiplas em um mesmo indivíduo é rara, variando de 1% a 6% dos casos (BACIN; PISKE, 2012; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). Não se sabe exatamente como a rara ocorrência de MAVs múltiplas em um único paciente influencia a história natural da doença, e, por isso, cada lesão deve ser caracterizada separadamente (JOINT WRITING GROUP OF THE TECHNOLOGY ASSESSMENT COMMITTEE et al., 2001). Pacientes com HHT são conhecidos por sofrer com altas taxas de ocorrência de MAVs cerebrais associadas (BRINJIKJI et al., 2017). Brinjikji et al. (2017) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise da literatura, examinando taxas de prevalência, características e apresentação clínica de MAVs cerebrais na população portadora de HHT. Estes autores reportaram que a prevalência de MAV cerebral na população portadora de HHT foi de aproximadamente 10%, sem diferença significativa entre os sexos. Os pacientes com HHT do tipo 1 foram significativamente mais propensos a ter MAVs cerebrais do que pacientes com HHT tipo 2 (13,4% vs. 2,4%; $p < 0,0001$) (BRINJIKJI et al., 2017). A maioria das MAVs (55,2%) na população com HHT foi sintomática.

Não existe diferença significativa entre a incidência de MAVs relacionada a gênero ou a fatores hereditários, podendo as MAVs se apresentarem igualmente em ambos os sexos (CHOWDHURY et al., 2015; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; STEFANI; LEHMANN; FRACASSO, 2008).

11.5 As MAVs como causa Acidente Vascular Cerebral (AVC) e outras afecções neurológicas

As MAVs cerebrais podem ocasionar evento de sangramento e complicações neurológicas, representando até 2% de todos os Acidentes Vasculares Encefálicos (AVEs) hemorrágicos (CHOI; MOHR, 2005; FRIEDLANDER, 2007; PERRET; NISHIOKA, 1966; STAPF et al., 2002a). As MAVs são responsáveis por 25% dos AVCs hemorrágicos em adultos abaixo de 50 anos, e até 40% a 45% dos pacientes com MAVs morrem ou permanecem funcionalmente debilitados dentro de um ano após a hemorragia (CORDONNIER et al., 2010; MORGAN, 2011; VAN BEIJNUM et al., 2009). A MAV é causa importante de hemorragia intracraniana (HIC), particularmente em jovens, sendo a HIC o sintoma inicial em cerca de 50% dos pacientes, com o restante das MAVs se apresentando na forma de crises convulsivas, déficit neurológico focal, cefaleia ou sendo identificadas incidentalmente (HOFMEISTER et al, 2000; JAYARAMAN et al., 2012; ZHANG; ZHU; SU, 2016). Weissleder et al. (2007) relataram que as principais complicações das MAVs são hemorragia (parenquimatosa, subaracnóide e intraventricular, em ordem decrescente de frequência) e crises convulsivas.

Embora a HIC decorrente de MAV possa ser considerada menos perigosa do que a maioria das outras formas de AVC hemorrágico (por exemplo, a HSA por ruptura de aneurisma, a HIC hipertensiva), é fundamental atentar para o fato de que estes eventos hemorrágicos geralmente afetam adultos jovens e até crianças, e que as MAVs não tratadas estão associadas a um excesso de mortalidade significativa a longo prazo (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; LAAKSO et al., 2011).

As MAVs têm notável tendência para o sangramento, mesmo sendo 20 vezes mais raras que os aneurismas cerebrais (TASIC et al., 2011). Uma vez que têm sua própria estrutura anatômica específica, o manejo das MAVs continua um desafio neurocirúrgico, com um tratamento difícil que pode causar morbimortalidade significativa (BERMAN et al., 1999; DAVIES; YANAMADALA; LAWTON, 2012; KIM et al., 2014; LAAKSO et al., 2008; TASIC et al., 2011; VAN BEIJNUM et al., 2011). O desfecho cumulativo das hemorragias decorrentes de MAVs pode ser alterado, dependendo de duas circunstâncias: em um primeiro cenário, o paciente permanece não tratado, sendo presumível que venha a sofrer uma hemorragia adicional futura;

em um segundo cenário, o paciente é tratado já no momento do evento. Aproximadamente 42% dos pacientes com MAVs sofrerão novo déficit neurológico permanente ou morte por um evento hemorrágico (MORGAN et al., 2017).

Em pacientes pediátricos (< 18 anos), as MAVs são a causa estrutural mais frequente de HIC espontânea, excluindo hemorragias da prematuridade (DING et al., 2017a; O'LYNNGER et al., 2011). O risco hemorrágico é importante na determinação terapêutica e do período de tempo oportuno para o tratamento, particularmente em pacientes pediátricos (FOK et al., 2015). Uma vez que o risco acumulado de hemorragia decorrente de uma MAV (durante o tempo de vida do paciente) é considerável em crianças (expectativa de vida mais longa), uma melhor compreensão dos fatores de risco que influenciam a apresentação hemorrágica pode auxiliar no tratamento (DING et al., 2017a).

11.5.1 A raça (etnia) e a idade dos pacientes nas complicações das MAVs

Estudo realizado por Kim et al. (2007) sugeriu que a raça/etnia é importante na determinação do curso evolutivo das MAVs. Os pacientes na população de etnia não branca apresentaram maior risco de hemorragia em suas MAVs em relação à população branca. Yang et al. (2015) igualmente demonstraram que a raça/etnia está significativamente associada à apresentação hemorrágica das MAVs, com a população não branca apresentando probabilidade 3 vezes maior de se apresentar com hemorragia em comparação com a população branca. A população negra apresentou maior probabilidade de hemorragia, mesmo após os ajustes realizados na análise estatística para os fatores localização e tamanho da malformação.

Stapf et al. (2003a) realizaram estudo para determinar o efeito da idade sobre características da apresentação inicial das MAVs. Foram analisados 542 pacientes do banco de dados prospectivo de MAVs do Centro Médico da Columbia (idade média \pm DP: 34 \pm 15 anos). Os autores reportaram que 46% dos pacientes (247) apresentaram inicialmente HIC. A seu turno, a frequência relativa da apresentação hemorrágica das MAVs analisadas diferiu significativamente entre as faixas etárias consideradas, com as maiores frequências de sangramento encontradas nas faixas etárias mais baixas e mais altas. A idade crescente correlacionou-se positivamente com apresentação hemorrágica ($p = 0,001$), enquanto uma correlação inversa foi encontrada entre idade crescente e tamanho das MAVs ($p = 0,001$). Pacientes que

apresentaram diagnóstico de MAV após os 60 anos reuniram várias características clínicas e morfológicas que podem ser únicas para este subgrupo. O grupo acima de 60 anos teve a maior proporção de apresentação hemorrágica (73%), e demonstrou o menor diâmetro médio de MAVs em toda a coorte do estudo, observação esta que desafiou a noção amplamente aceita de que MAVs representam desordem embrionária que, após seu surgimento, cresce de forma constante ao longo do tempo (STAPF et al., 2003a). Estes referidos autores sugeriram uma interação significativa entre a idade do paciente e as características das MAVs, incluindo associações com fatores de risco estabelecidos que podem influenciar a história natural e o risco do tratamento invasivo. Estes dados argumentaram contra a ideia de que MAVs teriam características uniformes de apresentação inicial em diferentes faixas etárias (STAPF et al., 2003a).

Lv et al. (2015) relataram que a angioarquitetura e o modo de apresentação das MAVs, especialmente nas lesões associadas à ocorrência de HIC, podem variar com a idade. A idade crescente já foi relatada como sendo um preditor independente para o risco de ocorrer hemorragia subsequente em MAVs, para o risco de desenvolver aneurismas de artérias nutridoras associados às MAVs e para o risco de ocorrer lesão de tamanho pequeno e com ectasia venosa (LV et al., 2015).

Tong et al. (2016) realizaram um estudo para identificar se idade, sexo e localização da lesão estão associados à apresentação inicial em pacientes com MAVs. De um total de 3.299 pacientes, 80,1% foram diagnosticados antes dos 40 anos e 92,3% antes de 50 anos. A taxa de hemorragia nas MAVs foi maior em pacientes antes dos 30 anos de idade e extremamente alta em crianças < 10 anos de idade, sendo significativamente menor nos pacientes de 30 a 59 anos de idade. Estes autores sugeriram que a idade tem um efeito significativo na apresentação clínica da MAVs no momento do diagnóstico inicial. Os autores concluíram que a apresentação inicial das MAVs variou conforme a idade, o sexo e os locais da lesão, demonstrando que idade mais jovem, sexo feminino e localização profunda e infratentorial podem estar associados à hemorragia inicial ($p < 0,05$). De acordo com Tong et al. (2016), conclusões semelhantes propuseram que, apesar de pacientes com menos de 10 anos de idade demonstrarem as maiores taxas de hemorragia, os pacientes com mais de 60 anos de idade igualmente apresentam taxas altas de hemorragia. Pode haver diferença biológica e morfológica entre MAVs que se apresentam clinicamente em crianças e aquelas que se apresentam em adultos (MA

et al., 2015; TONG et al., 2016).

O mesmo grupo de Tong et al. (2015) descreveu sua experiência no tratamento de MAVs em idosos, através de revisão retrospectiva que incluiu todas as MAVs cerebrais admitidas no seu centro médico (de 1990 a 2012), focando nas características clínicas, no risco de hemorragia e resultados de tratamento. De acordo com estes autores, as MAVs em pacientes com mais de 60 anos são relativamente incomuns, e a literatura fornece poucas referências sistemáticas sobre a história natural e manejo destas lesões em idosos. Uma possível explicação para estas duas questões acima seria a de que as MAVs são menos propensas a serem consideradas como fontes hemorrágicas nesta faixa etária. De um total de 2.790 pacientes com MAVs avaliados, 98 (3,5%) tinham mais de 60 anos na apresentação da lesão. Destes pacientes idosos, 48% se apresentaram com hemorragia. Na série estudada, 14 pacientes fizeram parte do grupo que recebeu tratamento conservador (sem intervenção, com observação apenas; MAVs não tratadas). Nestes pacientes, 4 indivíduos apresentaram 6 hemorragias ao longo de um seguimento de 105 pacientes-ano, o que representou taxa anual de hemorragia por paciente de 5,7%. Foi possível concluir, no estudo em questão, que as MAVs cerebrais em pacientes idosos apresentam alto risco de hemorragia.

Ding et al. (2017a) avaliaram a incidência de hemorragia inicial em MAVs pediátricas. Foram analisados dados de radiocirurgia de MAVs reunidos de 7 instituições, com os pacientes menores de 18 anos no momento da radiocirurgia e que tiveram pelo menos 12 meses de seguimento, incluídos no estudo. Um total de 357 pacientes foram elegíveis, incluindo 112 pacientes com lesões não rotas e 245 com MAVs rotas (69% de incidência de apresentação hemorrágica). A taxa anual de hemorragia antes da radiocirurgia foi de 6,3%, e os autores concluíram que MAVs pediátricas rotas e não rotas são diferentes. O fato de pacientes pediátricos portadores de MAVs terem risco cumulativo de hemorragia maior (maior expectativa de vida), pode ser um argumento para um tratamento mais agressivo dessas lesões, tornando as MAVs pediátricas com características de alto risco melhores candidatas ao tratamento intervencionista (DING et al., 2017a; FOK et al., 2015).

11.5.2 O evento hemorrágico e as MAVs cerebrais

O risco cumulativo de evento hemorrágico para uma MAV não tratada é de aproximadamente 3% ao ano (BICKLE; GAILLARD, 2016; WEISSLEDER et al., 2007). Bacin e Piske (2012) referiram que MAVs cerebrais não tratadas têm risco de sangramento entre 2% a 3% ao ano, sendo que mais de 50% dessas lesões sangrarão em algum momento ao longo do seu curso. Conforme afirmado por Kretschmer e Heros (2011) e por Kondziolka, McLaughlin e Kestle (1995), MAVs cerebrais sangram a uma taxa de aproximadamente 2% a 4% ao ano. Abecassis et al. (2014) e Laakso e Hernesniemi (2012) relataram que as taxas anuais de HIC em MAVs não tratadas situam-se aproximadamente entre 2% a 4%, embora o risco seja variável, dependendo das características das lesões.

Pacientes que se apresentam inicialmente com hemorragia em suas MAVs têm cerca de duas vezes mais risco de ressangramento durante o primeiro ano (KRETSCHMER; HEROS, 2011). No estudo de Hernesniemi et al. (2008), o risco médio anual de hemorragia em MAVs foi de 2,4%, sendo o risco maior nos primeiros 5 anos após o diagnóstico, com tendência a diminuir posteriormente. Wilkins (1985) relatou que a história natural e os resultados em longo prazo das MAVs devem ser analisados antes de se escolher o tratamento, já que foram observadas morbidade e mortalidade significativas atreladas a um risco anual de 3% de hemorragia e de 1% de mortalidade em pacientes com MAVs.

Morgan (2011) destacou que, na ausência de hemorragia ou aneurismas arteriais associados às MAVs, o risco anual de hemorragia nos primeiros 5 anos após o diagnóstico é de 2%; na presença de história de hemorragia ou de aneurismas arteriais associados, o risco anual de hemorragia desde o momento do diagnóstico é de 7% nos primeiros 2 anos, decrescendo para 6% no terceiro ano, para 5% no quarto ano e para 4% no quinto ano. O risco anual de hemorragia após 5 anos para aqueles que sofreram ou não uma hemorragia inicial (nos primeiros 5 anos) é de 3% (independentemente dos achados angiográficos iniciais).

Derdeyn et al. (2017) reportaram que o risco anual de um primeiro episódio de HIC em MAV não rota é de aproximadamente 1%, sendo incertos os fatores prognósticos que modificam esse risco. Os mencionados autores relataram que o risco anual de HIC recorrente em uma MAV rota é de aproximadamente 5%,

podendo aumentar segundo variáveis como: idade crescente, drenagem venosa profunda, aneurismas arteriais e paciente do sexo feminino. Mais detalhes sobre a hemorragia relacionada às MAVs, suas taxas de ocorrência e seus fatores de risco serão discutidos nas seções seguintes.

11.5.3 Morbidade, mortalidade e prognóstico da hemorragia em MAV cerebral

A hemorragia intracraniana (HIC) é responsável pela maior parte da morbidade e mortalidade causada por MAVs cerebrais. Assim, já que o AVC é causado pela ruptura de MAV é o mecanismo mais importante pelo qual essas lesões trazem deficiência neurológica e mortalidade, a maioria dos estudos se concentrou principalmente no risco de hemorragia ao longo do tempo (LAAKSO et al., 2011). De acordo com Laakso et al. (2011) a gravidade e as consequências da ruptura e hemorragia de MAV são menos estudadas, porém são igualmente importantes o que torna seu conhecimento fundamental.

A gravidade das hemorragias relacionadas às MAVs tem sido debatida (CHOI et al., 2006). Com base em análise retrospectiva, estimou-se que a ruptura de MAVs cerebrais seja menos grave do que a ruptura de aneurismas intracranianos, com mortalidade entre 10% e 15% e morbidade global inferior a 50% (THE ARTERIOVENOUS MALFORMATION STUDY GROUP, 1999). Laakso et al. (2008) relataram em um estudo retrospectivo que os pacientes com MAVs apresentaram excesso significativo de mortalidade em comparação com a população geral, sendo verificada taxa de mortalidade anual relacionada à MAV no grupo estudado de 2% (dessas mortes, 49% deveram-se às MAVs).

Em pacientes com MAVs não tratadas, a taxa de mortalidade anual foi de 3,4% durante seguimento médio de 18,9 anos. A taxa de sobrevivência relativa em pacientes com MAVs não tratadas, 30 anos após a apresentação, foi de 0,49 (ou seja, 51% de excesso de mortalidade em comparação com a população em geral). Os pacientes com MAVs não tratadas, portanto, pareceram ter um prognóstico ruim a longo prazo (LAAKSO et al., 2008). Os primeiros eventos hemorrágicos associados às MAVs são muitas vezes leves, com o sangramento confinado à própria MAV cerebral ou se originando na porção venosa da malformação na maioria desses eventos (CHOI et al., 2006; VAN BEIJNUM et al., 2009).

Hartmann et al. (1998) buscaram avaliar a morbidade da HIC em pacientes portadores de 119 MAVs cerebrais, originados de um banco de dados prospectivo. O tipo e a localização da HIC foram determinados através de imagens cerebrais por TC e RM (HARTMANN et al., 1998), assim como uma das formas utilizadas para avaliação da deficiência neurológica nos pacientes foi a Escala de Rankin modificada (mRS) (BANKS; MAROTTA, 2007; CINCURA et al., 2009; FARRELL et al., 1991; RANKIN, 1957; VAN SWIETEN et al., 1988). Do total de MAVs analisadas, 115 apresentaram hemorragia como evento diagnóstico inicial e 31 sofreram uma segunda (nova) hemorragia durante o seguimento (HARTMANN et al., 1998). Em 54 pacientes (47%) a ocorrência de hemorragia na apresentação inicial da MAV não gerou déficit neurológico, e 43 pacientes adicionais (37%) foram independentes em suas atividades diárias (mRS = 1). Do restante dos pacientes cujas MAVs tiveram apresentação hemorrágica, 18 deles (16%) ficaram moderada ou severamente incapacitados (mRS = 2 ou 3; mRS \geq 4; respectivamente).

No estudo referido logo anteriormente, as hemorragias intraparenquimatosas foram as mais prováveis de apresentar como resultado um déficit neurológico (52%) (HARTMANN et al., 1998). Do total de 27 pacientes que apresentaram duas ocorrências hemorrágicas (na apresentação inicial e durante o seguimento), 20 deles (74%) apresentaram resultados neurológicos normais ou foram independentes em suas atividades (mRS = 0 ou 1). Nenhum dos pacientes que apresentou hemorragia durante o seguimento morreu durante o *follow-up*. O tipo e a morbidade da hemorragia durante o seguimento foram semelhantes aos da hemorragia na apresentação da lesão. Os autores concluíram que a hemorragia decorrente das MAVs aparentemente teve morbidade mais baixa que o previsto, estimulando a reavaliação dos riscos e benefícios do tratamento invasivo dessas lesões (HARTMANN et al., 1998).

Crawford et al. (1986) avaliaram 217 casos de MAVs não operadas, com seguimento médio de 10,4 anos, e relataram risco de 42% para hemorragia com 29% de mortalidade, risco de 18% para desenvolver epilepsia e de 27% para desenvolver déficit neurológico incapacitante no período de 20 anos após o diagnóstico. Brown Jr. et al. (1988) reportaram que o risco de hemorragia relacionada à MAV foi de 2,2% ao ano, com risco de mortalidade após hemorragia de 29%, e morbidade severa (déficit neurológico incapacitante) em 23% dos sobreviventes. Morgan (2011) relatou que a previsão da probabilidade de morte e

incapacidade neurológica como resultado de HIC devido a uma MAV, é fundamental na escolha da melhor opção de tratamento.

Os fatores que podem influenciar o prognóstico dos pacientes com MAVs hemorrágicas são igualmente importantes, porém ainda controversos (STURIALE et al., 2013). O valor prognóstico dos padrões de HIC decorrentes de uma MAV precisa ser elucidado, considerando que uma relação entre a dimensão do hematoma parenquimatoso e a gravidade do desfecho associado com a hemorragia em MAVs rotas tem sido relatada na literatura (STURIALE et al., 2013). Já a presença de um sangramento não parenquimatoso (subaracnóide e/ou intraventricular) em casos de MAVs rotas foi reportada, mas a sua influência independente no desfechos dos pacientes não foi muito analisada (STURIALE et al., 2013).

É forçoso, nesta quadra, fazer menção ao estudo de Sturiale et al. (2013) acerca da avaliação da influência das hemorragias parenquimatosas e não parenquimatosas (subaracnóidea e/ou intraventricular) relacionadas às MAVs rotas na apresentação clínica e no desfecho neurológico de 30 pacientes. Estes autores concluíram que os dados obtidos pareceram enfatizar o papel da HIC não parenquimatosas na piora da apresentação clínica (hemorragia intraventricular) e do resultado final desfavorável (hemorragia subaracnóide) de pacientes com MAVs rotas. Em contrapartida, hematomas parenquimatosos de maiores tamanhos (volume > 20cm³) pareceram apenas influenciar a gravidade do estado neurológico na apresentação inicial. No entanto, nenhum desses padrões de sangramento intracraniano apareceu como um fator de risco independente para um desfecho ruim na análise multivariada, sendo necessários estudos com maior amostra para confirmação. A idade, o sexo e as características angioarquitetônicas das MAVs não mostraram associação significativa com a gravidade do prognóstico (STURIALE et al., 2013).

Embora estudos anteriores tenham demonstrado que a mortalidade e a morbidade da HIC devido a uma MAV são menores do que a HIC decorrente de outras causas, não está claro se este prognóstico mais favorável está diretamente relacionado à presença da MAV (TAYLOR et al., 2015). Taylor et al. (2015) avaliaram 34 pacientes que apresentavam HIC relacionada à MAV e 187 pacientes que haviam tido HIC decorrente de hipertensão ou angiopatia amiloide cerebral, todos admitidos no centro médico de Columbia. A mortalidade no grupo que sofreu HIC em decorrência de MAV foi menor do que no grupo que sofreu HIC de outras

causas (20,6% vs. 43,3%, respectivamente), mas esse valor foi apenas estatisticamente significativo quando a idade foi excluída da análise ($p = 0,017$), perdendo significância quando a análise foi controlada para a idade ($p = 0,1557$). Houve uma perda de significância estatística análoga com o resultado neurológico funcional, usando a escala de Rankin modificada (mRS) (TAYLOR et al., 2015). Taylor et al. (2015) concluíram que a menor taxa de mortalidade observada e os resultados neurológicos funcionais mais favoráveis encontrados no grupo que sofreu HIC decorrente de MAV, em comparação com o grupo que sofreu hemorragia por outras causas, podem em grande parte ser o resultado do fator idade dos pacientes.

O grupo de Murthy et al. (2017) realizou estudo retrospectivo populacional para comparar os resultados após hemorragia intracerebral causada por MAVs com os resultados pós-hemorrágicos decorrentes de outras causas. Entre 619.167 internações devido à hemorragia intracerebral, foram identificados 4.485 pacientes (0,7%) portadores de MAVs, e estes foram mais jovens e tiveram menos comorbidades médicas do que os pacientes com outras causas de hemorragia. Após ajuste para fatores de confusão, os pacientes com MAVs que sangraram apresentaram menor probabilidade de morte e maior probabilidade de alta domiciliar do que os pacientes sem MAVs. Em análise confirmatória incluindo 342 pacientes com hemorragia intracerebral da instituição dos autores, os 34 pacientes (9,9%) com MAVs rotas tiveram maior probabilidade de independência ambulatorial na alta em comparação a pacientes com outras causas de hemorragia. Os autores concluíram que os pacientes com hemorragia intracerebral devido a uma MAV rota tiveram resultados mais favoráveis do que os pacientes que apresentaram hemorragia por outras causas (MURTHY et al., 2017).

Na faixa etária pediátrica, o estudo de Kondziolka et al. (1992) examinou dados clínicos e a experiência terapêutica com 132 pacientes portadores de MAV cerebral durante período de 40 anos. As MAVs pediátricas tiveram alta tendência de apresentar hemorragia (79%), frequência esta que permaneceu constante no período de seguimento. A taxa de mortalidade por hemorragia para toda a série foi de 25%, a qual foi reduzida de 39% para 16% após a introdução da TC, permanecendo altas as taxas de morbidade e a mortalidade em crianças que abrigam uma MAV (KONDZIOLKA et al., 1992).

De acordo com Ma et al. (2017b), uma melhor compreensão da morbidade da hemorragia ocasionada por MAVs pode ser útil para pesar os riscos dessas lesões

não tratadas contra os riscos do tratamento invasivo. Estes autores identificaram todas as crianças portadoras de MAVs admitidas em sua instituição entre 2009 e 2014, buscando avaliar o resultado clínico após a ruptura das MAVs e identificar características preditoras da ocorrência de hemorragias graves em crianças. O resultado clínico após a apresentação hemorrágica e após hemorragia subsequente foi avaliado mediante o uso da Escala de Rankin modificada (mRS), sendo a hemorragia grave definida como um evento com pontuação mRS > 3 ou que necessitou cirurgia de emergência (MA et al., 2017b).

Ainda sobre o estudo da Ma et al. (2017b), impende observar que um total de 134 pacientes pediátricos portadores de MAVs foram identificados, com um seguimento médio sem tratamento de 2,1 anos, onde 82 MAVs (61,2%) tiveram apresentação hemorrágica e 52 (38,8%) eram não rotas. No seguimento, das 82 MAVs com hemorragia inicial, ocorreram 6 (7,3%) hemorragias subsequentes, e, das 52 MAVs não rotas, apenas 1 (1,9%) apresentou hemorragia recorrente, totalizando, portanto, 83 MAVs rotas aí contabilizadas hemorragias iniciais e de seguimento. Entre o total de lesões rotas, 49% (41/83) apresentaram hemorragia grave, com 24% (20/83) dos pacientes permanecendo incapacitados (mRS ≥ 3) no último acompanhamento. Entre as crianças cujas MAVs tiveram apresentação hemorrágica, 46% (38/82) foram consideradas gravemente incapacitadas (mRS >3) no período de diagnóstico. Dentre as crianças que apresentaram eventos de hemorragia subsequente, 43% (3/7) foram considerados gravemente incapacitados no seguimento. Todos os eventos subsequentes de hemorragia grave ocorreram em crianças com história de hemorragia grave (7%; 3/41). Porém, devido às limitações e potenciais vieses, sugere-se cautela na avaliação dos resultados (MA et al., 2017b).

Conforme Fukuda et al. (2017), para tomar decisões sobre o tratamento das MAVs, a identificação de características de imagem que podem prever o risco de ruptura e de alta morbidade decorrente da hemorragia deve ser realizada, ao contrário de simplesmente considerar o risco de ruptura. Estes autores buscaram determinar a morbidade associada à ruptura inicial de MAVs não tratadas, e analisaram retrospectivamente 101 pacientes originados de centros médicos terciários entre 2008 e 2014. A maior parte da coorte se apresentou com moderado a severo déficit neurológico, e mais de um terço dos pacientes tiveram incapacidade funcional a longo prazo. Os resultados sugeriram que a ruptura de MAV pode não ser tão benigna como anteriormente relatado. No entanto, o tamanho do *nidus* da

MAV e a presença de aneurismas relacionados com a MAV não aumentaram a morbidade clínica. Fukuda et al. (2017) concluíram que a morbidade associada à ruptura das MAVs pareceu ser maior do que a relatada em estudos prévios que utilizaram a mesma base de dados (CHOI et al., 2006; HARTMANN et al., 1998). Algumas razões para explicar as diferenças encontradas por Fukuda et al. (2017) em relação a estudos prévios seriam: a maior média de idade da população, diferentes padrões de hemorragia verificados, o maior número de aneurismas associados às MAVs identificados e a localização da hemorragia na fossa posterior, aspectos que contribuem para maior morbimortalidade associada à ruptura da lesão.

Em revisão da literatura sobre a história natural e o tratamento das MAVs, Morgan et al. (2017), relataram que os pacientes portadores de MAVs que sofrem evento de hemorragia aguda têm risco de 40% de apresentar um novo déficit neurológico permanente ou morte (morbidade e mortalidade combinadas) e risco de 15% de morte como consequência dessa hemorragia. Conforme estes autores, pacientes com MAVs não tratadas e acompanhadas até que ocorra um próximo evento de hemorragia, têm um risco de 42% de sofrer um novo déficit neurológico permanente ou morte (combinados) e um risco de 9% de morte após essa próxima hemorragia (excluindo outros eventos de hemorragias subsequentes). Já os pacientes com MAVs não tratadas acompanhados até que ocorra um próximo evento hemorrágico, têm risco acumulado de 70% de desenvolver novo déficit neurológico permanente ou morte e risco de 42% de morte depois dessa próxima hemorragia, após eventos de hemorragias subsequentes ou pós-tratamento (MORGAN et al., 2017).

Lv et al. (2015) estudaram a influência da idade do paciente no momento do diagnóstico da MAV sobre os padrões de hemorragia e seus desfechos, para tanto analisando retrospectivamente 267 casos de MAVs rotas. Durante um seguimento médio de 22,2 meses, 212 casos (79,4%) tiveram resultados favoráveis após hemorragia da MAV ($mRS \leq 2$) e 55 casos (21,6%) tiveram resultados desfavoráveis ($mRS \geq 3$). A idade média foi maior em pacientes que apresentaram desfecho desfavorável no seguimento pós-hemorragia ($p = 0,014$). Os autores acima concluíram que diferentes grupos etários foram significativamente associados aos padrões de sangramento em pacientes com MAVs. A idade mais avançada do paciente, a ocorrência de HIC e procedimento de evacuação de hematoma foram associados a desfecho desfavorável após a ruptura de MAV cerebral. Os referidos

autores encontraram, ainda, uma relação entre o hematoma parenquimatoso e a gravidade do desfecho associado em pacientes com MAVs rotas (LV et al., 2015).

De acordo com Hartmann et al. (1998), as decisões sobre o tratamento invasivo das MAVs são baseadas em estimativas do risco de sangramento na história natural destas lesões e em pressupostos sobre a morbidade por hemorragia cerebral em geral. Determinar a origem da hemorragia é importante em termos prognósticos e em termos da estratégia de tratamento ideal (cura da MAV ou obliteração seletiva de eventual aneurisma associado) (CAGNAZZO; BRINJIKJI; LANZINO, 2016). Assim, a grande importância da hemorragia e de suas consequências dominam os estudos em relação às decisões de tratamento das MAVs (MORGAN et al., 2017).

Os debates sobre se as MAVs cerebrais devem ser tratadas continuam em curso (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017). Ainda assim, permanece a necessidade de fatores preditivos que auxiliem na identificação dessas lesões como sendo de baixo ou de alto risco para futuras rupturas com hemorragias (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017). Nesse sentido, as variáveis que afetam o risco de futuras hemorragias em MAVs são de extrema importância para recomendar estratégias terapêuticas (MORGAN et al., 2017). Em um estudo ideal, o seguimento de todos os pacientes com MAVs em grandes populações durante um período considerável e sem intervenção (não tratadas), proporcionaria a obtenção da história natural da doença (MORGAN et al., 2017).

12 História Natural das MAVs e a Ocorrência de Hemorragia Intracraniana

A MAV cerebral é uma doença complexa associada a uma história natural potencialmente grave (CENZATO et al., 2017). Compreender a história natural das MAVs é fundamental para poder avaliar os riscos de se realizar uma intervenção terapêutica (DING et al., 2017b). Em outras palavras, determinar o risco de ruptura das MAVs é tarefa crucial para estabelecer o tratamento mais adequado (PEKMEZCI et al., 2016). Infelizmente, a história natural das MAVs ainda não é totalmente conhecida, e muitos dados são limitados a centros únicos (ABECASSIS et al., 2014; SANTOS et al., 2009; STEFANI, 2001). Existem relativamente poucos fatores de risco definidos para a ocorrência de hemorragia no curso natural das MAVs (AJIBOYE et al., 2014; CENZATO et al., 2017; KIM et al., 2007). No entanto, diversas características angioarquitetônicas das MAVs já foram associadas estatisticamente ao risco de ruptura, porém há escassez de mecanismos claros para explicar como tais características aumentam o risco, o que limitaria o uso desses fatores para determinar o risco hemorrágico prospectivo (SAHLEIN et al., 2014).

Nos últimos anos, houve avanços no conhecimento da história natural e dos resultados do tratamento de MAVs (DERDEYN et al., 2017; LAAKSO et al., 2011; MORGAN et al., 2017). Estudos de coorte e meta-análises melhoraram a capacidade de prever hemorragia em MAVs, e várias descrições das características angioarquitetônicas das MAVs que estariam associadas a um maior risco hemorrágico foram relatadas (FLEMMING; LANZINO, 2017; STURIALE et al., 2013).

A complexidade das MAVs as torna um grupo bastante heterogêneo de lesões, em termos de vários fatores que possivelmente afetam o risco de ruptura com AVC hemorrágico subsequente (ABECASSIS et al., 2014; HERNESNIEMI et al., 2008). Diversas características angiográficas, morfológicas, hemodinâmicas e clínicas já foram identificadas como fatores associados a um risco aumentado de hemorragia em MAVs (MA et al., 2017a; STAPF et al., 2002b; YANG et al., 2015). Porém, estudos prévios de história natural e de larga escala que analisaram as MAVs falharam em chegar a um consenso a respeito do papel de vários fatores de risco na ocorrência de hemorragia, sendo necessária investigação mais aprofundada sobre determinados subgrupos de pacientes portadores de MAVs (MA et al., 2015; PAN et al., 2013). Igualmente, o modo de apresentação inicial das MAVs pode estar associado a muitos fatores, existindo informações divergentes sobre os fatores de

risco de hemorragia no primeiro diagnóstico (TONG et al., 2016).

Os aspectos angioarquitetônicos das MAVs têm sido associados a eventos hemorrágicos iniciais nestas lesões (LANGER et al., 1998; MARKS et al. 1990; MIYASAKA et al., 1992; OSTFELD, 1980; TURJMAN et al., 1995). Da mesma forma, algumas características angioarquitetônicas das MAVs têm sido associadas à ocorrência de hemorragia subsequente (futura) ao longo do curso dessas lesões (HERNESNIEMI et al., 2008; MORGAN et al., 2017; STEFANI, 2001; STEFANI et al., 2002b). É importante utilizar modelos de análise multivariada para diferenciar fatores que independentemente possam prever o risco de hemorragia, de fatores meramente associados à verdadeira característica preditora de HIC associada à MAV (ABECASSIS et al., 2014). Portanto, o conhecimento minucioso da história natural das MAVs permite estimar o risco que a lesão não tratada trará para o paciente em contraposição à morbimortalidade associada a diferentes tratamentos intervencionistas, sendo considerada obrigatória, no tratamento, a abordagem multidisciplinar (AGUIAR et al., 2012; CRAWFORD et al., 1986; REDEKOP et al., 1998). Em outras palavras, um viés para o tratamento ocorre onde os riscos terapêuticos de uma MAV são considerados baixos ou os riscos de deixar a lesão não tratada são considerados altos (MORGAN et al., 2017), sendo o raciocínio oposto igualmente válido.

A natureza evolutiva das MAVs é em parte atribuível a fenômenos hemodinâmicos e de fluxo sanguíneo (MOFTAKHAR et al., 2009b). Essas forças, atuando em uma estrutura em evolução como a MAV, são fundamentais para a compreensão da história natural e do comportamento dessas lesões, assim como na escolha terapêutica (MOFTAKHAR et al., 2009b). Morgan (2011) considerou que existe potencial para que alterações de “desgaste” vascular em MAVs sejam adquiridas ao longo do tempo, de tal forma que uma MAV de baixo risco possa ser alterada para uma com maior risco de ruptura. Este autor considera que há potencialmente um número significativo de MAVs que permanecem não descobertas ao longo da vida, fato que poderia superestimar o verdadeiro risco. Prever o risco de hemorragia deve ser considerado tanto do ponto de vista de curto prazo (características angioarquitetônicas ao diagnóstico) quanto do ponto de vista de longo prazo (mudanças na lesão vascular ainda podem se desenvolver no futuro) (MORGAN, 2011).

Podem existir diferenças de prognóstico e história natural entre as MAVs, conforme Starke et al. (2011a), os quais afirmaram que uma pequena MAV cortical descoberta incidentalmente em paciente jovem, não tem o mesmo prognóstico e história natural que uma MAV talâmica grande em paciente jovem com déficit neurológico ou hemorragia. Devido à discrepância dos resultados funcionais entre MAVs que se apresentam incidentalmente e MAVs hemorrágicas, é importante identificar os pacientes com maior risco de hemorragia e direcioná-los para tratamento (YANG et al., 2015). É fundamental informar aos pacientes portadores de MAVs como será provavelmente seu futuro (em relação aos riscos da história natural) se a lesão não for tratada (MORGAN, 2011). O diagnóstico na idade jovem representa um desequilíbrio precoce entre o paciente e a MAV, sabendo-se que os jovens têm maior número de anos de vida sob risco de hemorragia (STARKE et al., 2011a).

Mohr e Yaghi (2015) ressaltaram a importância da percepção da verdadeira história natural das MAVs descobertas não rotas, as quais devem ser seguidas anualmente sem intervenção, a menos que haja hemorragia. Atuando sobre essa história natural presumida, geralmente os jovens portadores de MAVs têm um risco de 40% a 50% de sofrer hemorragia incapacitante ou fatal durante a vida (MOHR; YAGHI, 2015). Alexander et al. (2015) afirmaram ser possível que a hemorragia altere a angioarquitetura das MAVs, de maneira que as lesões possam diferir em relação ao que seria identificado antes da hemorragia. Mais investigação é necessária em relação às características clínicas e angiográficas que podem prever a ocorrência de hemorragia em MAVs e estratificar com maior precisão o risco hemorrágico, identificando, assim, pacientes adequados ao tratamento (ALEXANDER et al., 2015).

12.1 Métodos para estimar riscos durante a história natural das MAVs

Os riscos inerentes à história natural das MAVs podem ser quantificados de forma confiável, podendo os pacientes ser informados sobre eles (DERDEYN et al., 2017). Na opinião de Padilla-Vazquez et al. (2017), as MAVs devem ser consideradas entidades únicas e diferentes entre si, já que cada uma delas pode ter características que conferem um risco de ruptura e hemorragia individualizado.

Foram descritos dois métodos para estimar o risco anual de HIC decorrente de MAV cerebral: o método tradicional, que utiliza a data do diagnóstico da lesão como ponto de partida para o período de seguimento e termina quando ocorrer evento de ruptura com HIC; e outro método, que utiliza a data de nascimento do paciente como ponto de partida para o seguimento e vai até o primeiro episódio de HIC, sendo o paciente retirado do estudo na data do diagnóstico (KIM et al., 2010). Um problema do método tradicional descrito é que a maioria dos pacientes com MAVs é rapidamente retirada dos estudos clínicos porque acabam passando por algum tipo de tratamento intervencionista (KIM et al., 2010).

Estudo epidemiológico conduzido por Kim et al. (2010), comparou quantitativamente essas duas estratégias de análise do período de sobrevivência em 1.581 pacientes portadores MAV cerebral do norte da Califórnia (2000-2007). Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre as taxas de hemorragia estimadas através destes dois métodos. Após modificação no período de tempo nascimento-diagnóstico, foram obtidas curvas de sobrevivência semelhantes de HIC ($p = 0,979$). Ao comparar as duas curvas de linha de tempo, houve um deslocamento de 10 anos entre elas, sugerindo uma mudança biológica em torno de 10 anos de idade que influencia a história natural da MAV e o risco de HIC (KIM et al., 2010). Laakso et al. (2011) comentaram que o verdadeiro e ideal "tempo zero" para iniciar o acompanhamento de MAVs situa-se entre o nascimento e o tempo de apresentação, mas, como esse ponto de tempo (provavelmente difuso) não pode ser determinado retrospectivamente, a maioria das pesquisas sobre MAVs inicia o *follow-up* no momento da apresentação clínica da lesão.

Conger et al. (2015) realizaram revisão da literatura para esclarecer o conhecimento existente sobre a história natural das MAVs e elucidar a utilidade das escalas de avaliação de risco para cada modalidades de tratamento. Os autores descreveram sistematicamente o diagnóstico e avaliação de pacientes com MAVs e esclareceram métodos de estimativa da história natural esperada e do risco previsto de tratamento das MAVs. Estes autores também relataram que, combinando as taxas anuais de sangramento com os fatores de risco individuais para ruptura da MAV e com a expectativa de vida do paciente, é possível obter-se uma estimativa do risco de hemorragia ao longo do tempo de vida do indivíduo.

Esta quantificação do risco de hemorragia ao longo do tempo de vida do paciente tem sido calculada por duas fórmulas. Uma delas foi proposta por

Kondziolka, Mclaughlin e Kestle (1995), onde temos que o Risco de Ruptura = $1 - (\text{risco de não ocorrer hemorragia})^{(\text{expectativa de vida})}$, ressaltando-se que o “risco de não ocorrer hemorragia” seria o mesmo que afirmar “chance de permanecer livre de hemorragia”, no período de um ano, e que “expectativa de vida” seria o mesmo que os anos de vida remanescentes do indivíduo. Na outra fórmula, proposta por Brown Jr. (2000), temos que Risco de Ruptura = $105 - \text{idade do paciente}$. Os pressupostos da fórmula proposta por Kondziolka, Mclaughlin e Kestle (1995) são um risco anual constante de hemorragia e comportamento independente de todos os anos de seguimento do paciente. Em contrapartida, Brown Jr. (2000) observou que a sua fórmula seria uma maneira mais simples de se aproximar do risco de hemorragia ao longo da vida em pacientes com MAV cerebral. Os resultados obtidos utilizando-se a fórmula de Brown Jr. (2000), cuja utilização na prática clínica é simples, aproximam-se muito do risco de hemorragia que seria calculado pela fórmula de Kondziolka, Mclaughlin e Kestle (1995), considerando-se uma taxa de risco anual de hemorragia atribuível às MAVs de 3% (BROWN JR., 2000).

Estabelecer a probabilidade de ruptura e os possíveis fatores anatômicos e demográficos que afetam esse risco requer estudos de acompanhamento a longo prazo em grandes coortes de pacientes com MAVs não tratadas, preferencialmente com o menor viés de seleção relacionado ao tratamento possível (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). De acordo com Laakso e Hernesniemi (2012), uma fórmula adequada para estimar o risco de hemorragia durante a vida (probabilidade cumulativa de hemorragia) decorrente de uma MAV não tratada seria: $1 - (1 - p)^t$, onde “p” é a probabilidade anual de hemorragia e “t” é o tempo de risco em anos, considerando que o risco permanece constante ao longo do tempo de vida. Infelizmente, o risco de ruptura em MAVs não tratadas parece não ser estável ao longo dos anos, e uma explicação hipotética para esse fato seria algum tipo de desestabilização hemodinâmica ocorrendo na MAV próximo ao período em que a lesão se torna sintomática (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012).

Morgan et al. (2017) igualmente destacaram que o pressuposto de que o risco de hemorragia subsequente é constante pode estar incorreto. A idade do paciente é importante na determinação do risco cumulativo de ruptura da MAV durante a expectativa de vida do indivíduo, cabendo observar que a idade jovem pode justificar tratamento agressivo, pois o risco cumulativo é mais alto (KRETSCHMER; HEROS, 2011).

A classificação de MAVs proposta por Spetzler e Martin (1986) permite aos neurocirurgiões avaliar a complexidade dessas lesões vasculares e estimar a morbidade e o risco cirúrgico. Além deste tradicional sistema de graduação, outras classificações de MAVs foram descritas. No entanto, nenhuma delas considera o risco de sangramento associado às MAVs, não sendo capazes de diferenciar de forma acurada os pacientes com baixo risco dos pacientes com alto risco hemorrágico (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017). Adicionalmente aos argumentos acima expostos, a terapêutica das MAVs cerebrais não deve se basear apenas em fatores anatômicos, pois as variáveis hemodinâmicas podem fornecer uma visão mais ampla do comportamento dessas lesões, melhorando a avaliação do risco de hemorragia em cada caso individualmente (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

Padilla-Vazquez et al. (2017) realizaram um estudo cujo objetivo foi propor um novo sistema de classificação que considere fatores hemodinâmicos e anatômicos para fazer uma estimativa do risco de hemorragia em pacientes com MAVs cerebrais. Segundo estes autores, esta nova classificação pode ajudar a diferenciar pacientes com alto risco de sangramento, que necessitam de tratamento agressivo, de pacientes com baixo risco de sangramento, que se beneficiariam mais do tratamento conservador. Este referido estudo foi do tipo retrospectivo, tendo analisado 639 pacientes diagnosticados com MAVs rotas e não rotas (entre 2006 e 2015), no Instituto Nacional de Neurologia e Neurocirurgia da Cidade do México (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

Padilla-Vazquez et al. (2017) propuseram um novo escore de classificação (de 1 a 4 pontos) para o risco de ruptura de MAVs, através da utilização de 3 fatores: velocidade média (V_m) da artéria nutridora da MAV, tamanho do *nidus* da malformação e tipo de drenagem venosa da lesão. Inicialmente, estes autores analisaram os *odds ratios* (ORs) para a ocorrência de sangramento em faixas estratificadas de V_m (cm/s) nas artérias nutridoras aferentes e de tamanho do *nidus* (cm), a fim de obter os maiores valores de estimativa de risco (ORs) relacionados às MAVs rotas. Os pesquisadores em apreço optaram por um modelo dicotômico para ser incluído no modelo de regressão, incluindo as seguintes categorias: $V_m >$ ou $<$ 90cm/s; tamanho do *nidus* $>$ ou $<$ 3cm; tipo de drenagem de acordo com os padrões venosos encontrados nas angiografias cerebrais. Conforme relatado por Padilla-Vazquez et al. (2017), os pontos de corte (valores limites) das velocidades médias arteriais e dos tamanhos dos *nidus* foram obtidos a partir de uma análise prévia

realizada pelo grupo dos autores, na qual foi estimada a razão de chances (*odds ratio*; OR) de sangramento em pacientes com diferentes valores categóricos. Esta nova classificação apresentada é calculada a partir dos pontos das 3 variáveis; Vm (escores 0 ou 1), tamanho do *nidus* (escores 0 ou 1) e tipo de drenagem venosa (escores 1 ou 2). Assim, a classificação fornece uma escala categórica cujo grau (ou nota) é determinado pela soma dos pontos em cada categoria de variáveis. O escore mínimo é de 1 ponto, o qual demonstrou menor risco de sangramento, e o escore máximo é de 4 pontos, o qual correspondeu a um maior risco de sangramento (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

No estudo dos autores citados acima, a partir de um total de 639 pacientes portadores de MAVs cerebrais, 388 (60%) deles apresentaram MAVs não rotas e 251 (40%) deles tiveram MAVs rotas (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017). A influência das variáveis velocidade média (Vm) das artérias nutridoras da MAV, tamanho do *nidus* e tipo de drenagem venosa na probabilidade (chance) de hemorragia foi considerada significativa ($p = 0,0001$). Análise de regressão logística revelou um efeito significativo da Vm na artéria nutridora, do tamanho do *nidus* e do tipo de drenagem venosa na contabilização da variabilidade das chances de ruptura ($p = 0,0001$) em pacientes com MAVs. Esta análise indicou que a classificação proposta, com suas variáveis anatômicas e hemodinâmicas, explicou melhor a variabilidade das chances de sangramento em pacientes com MAVs em comparação com a classificação de Spetzler-Martin (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

O modelo de previsão de probabilidades (chances) de sangramento no contexto das MAVs obtido pelo grupo Mexicano de Padilla-Vazquez et al. (2017) permitiu a classificação correta de 80,3% dos pacientes sem hemorragia cerebral e de 77,3% dos pacientes com hemorragia cerebral. Com base nos *odds ratios* (ORs; razões de chances) obtidos por estes autores, os graus 1 e 2 da classificação proposta corresponderam a baixo risco de hemorragia, enquanto que os graus 3 e 4 foram associados a um alto risco de hemorragia. O risco de sangramento das MAVs aumentou linearmente com o aumento dos valores dos escores da classificação proposta. Conforme os autores, no seu estudo, os escores da classificação de Spetzler-Martin não foram associados com o risco de sangramento das MAVs (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

A classificação baseada nos escores de 1 a 4, proposta por Padilla-Vazquez et al. (2017), mostrou uma associação entre variáveis anatômicas e hemodinâmicas

e o risco de ruptura em pacientes com MAVs cerebrais, sendo, portanto, útil na avaliação das probabilidades de hemorragia dessas malformações. A nova classificação proposta é fácil de usar, podendo permitir a individualização de cada MAV e a avaliação do risco de ruptura com base em um modelo de categorização. A escala proposta pode ajudar a estabelecer uma hierarquia para cada MAV baseada em variáveis angiográficas e hemodinâmicas, permitindo, assim, não apenas a avaliação de um risco de sangramento exclusivo e específico, mas também a determinação precisa do tratamento ideal (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

Em contraste, Padilla-Vazquez et al. (2017) ressaltaram que, especificamente nestes tipos de *shunts* representados pelas MAVs, não é possível generalizar o risco de ruptura obtido, o que confere uma limitação ao modelo proposto que é comum a todas as escalas de classificação de MAVs. Estes autores afirmaram ser importante esclarecer que o modelo de regressão logística proposto foi fenomenológico, no sentido de que a seleção das variáveis não foi diretamente derivada da teoria, mas sim originada de observações experimentais e empíricas. Não obstante o fato de que a abordagem fenomenológica utilizada para a criação do modelo de regressão forneceu informações sobre a significância das variáveis propostas para explicar o risco de ruptura das MAVs, o uso de uma abordagem preditiva na criação de um modelo será necessário em um futuro estudo, para quantificar a previsibilidade das variáveis fenomenológicas escolhidas (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

12.2 A natureza dinâmica do curso das MAVs cerebrais

As lesões do tipo MAV exibem características dinâmicas que as fazem mudar ao longo do tempo, fato que poderia influenciar até mesmo as MAVs consideradas "tratadas com sucesso" (CAI et al., 2016; KRETSCHMER; HEROS, 2011). A obliteração angiográfica completa de uma MAV após tratamento, segundo Yang et al. (2016), não garante ao paciente uma imunidade definitiva contra possível ocorrência de hemorragia subsequente (futura) (YANG et al., 2016). Somente a cura completa da MAV oferece a eliminação do risco de ruptura, sendo oportuno notar que as MAVs parcialmente tratadas ou residuais tem história natural igual às nunca tratadas, permanecendo com risco de sangramento e não conferindo proteção ao paciente (AGUIAR et al., 2012; MORGAN et al., 2017; STEIN; KADER, 1992).

As hemorragias pós-tratamento em séries cirúrgicas são ocorrências raras e consideradas associadas à ressecção incompleta da MAV (STAPF et al., 2002c). De acordo com Morgan et al. (2017), a taxa de MAVs residuais ou recorrentes após tratamento cirúrgico é estimada em torno de 4%, apesar de não haver nenhum grande estudo abordando este tema específico. Segundo estes autores, a confirmação da eliminação da MAV após tratamento é mais facilmente feita por imagens tardias de angiografia convencional, que são capazes de mostrar lesões novas ou residuais.

Pacientes com MAVs parcialmente embolizadas (parcialmente tratadas) devem buscar em tempo hábil um tratamento definitivo para diminuir o risco de hemorragia tardia (YANG et al., 2016). Cognard, Spelle e Pierot (2010) relataram que o tratamento parcial de uma MAV não deve ser realizado com a intenção de diminuir o risco de sangramento, uma vez que a terapia parcial pode aumentar o risco de hemorragia.

Minakawa et al. (1989) acompanharam 20 pacientes portadores de MAVs (16 lesões não tratadas e 4 residuais) através da angiografia por catéter, com período de intervalo médio de 15 anos entre os exames. No *follow-up* desses pacientes, os autores observaram que o tamanho da MAV aumentou em 4 pacientes (20%), diminuiu em 4 pacientes (20%), regrediu totalmente em 4 indivíduos (20%), e se manteve inalterado em 8 casos (40%). Dentre as MAVs que aumentaram de tamanho, os pacientes eram mais jovens (de 0 a 11 anos na primeira angiografia e de 6 a 30 anos na segunda). A diminuição de tamanho ou a regressão total da MAV ocorreu em pacientes mais velhos (com mais de 30 anos na segunda angiografia). As MAVs que reduziram de tamanho ou apresentaram regressão total eram relativamente pequenas e nutridas por artéria única ou por pequeno número de artérias. O estudo concluiu que a idade do paciente e o tamanho da MAV devem ser considerados quando as indicações cirúrgicas são discutidas (MINAKAWA et al., 1989).

O evento hemorrágico de uma MAV resulta geralmente da ruptura da lesão propriamente dita, da ruptura de um aneurisma no interior do *nidus*, da ruptura de um aneurisma relacionado ao fluxo localizado em artéria nutridora da lesão ou menos comumente decorrente de trombose venosa, sendo a trombose espontânea do *nidus* um evento raro (BACIN; PISKE, 2012; BICKLE; GAILLARD, 2016). A obliteração espontânea de uma MAV é um fenômeno mal compreendido (KHALIL et

al., 2016). De acordo com Krapf et al. (2001), *nidus* de tamanho pequeno (< 3cm) foi associado com oclusão espontânea de MAVs em 50% dos casos estudados por estes pesquisadores.

Além disso, a recanalização de uma MAV já espontaneamente obliterada e o evento de sangramento secundário à recorrência de uma lesão previamente obliterada são ocorrências extremamente raras (KHALIL et al., 2016). Khalil et al. (2016) relataram o caso de paciente masculino com 25 anos de idade, que apresentou quadro de hemorragia cerebelar secundária a uma MAV recorrente, que havia sido considerada obliterada 15 anos antes. Estes autores ilustraram a necessidade de um acompanhamento de imagem a longo prazo para excluir a recanalização da MAV, mesmo muitos anos após a obliteração da lesão.

Hashimoto e Nozaki (1999) revisaram a literatura e analisaram todos os casos relatados de recorrência de MAV cerebral após extirpação cirúrgica total e angiografia pós-operatória negativa. Mediante detalhada pesquisa, os autores verificaram a raridade da recorrência das MAVs cerebrais, embora a taxa real de recorrência não seja conhecida, pela falta de uma rotina de seguimento a longo prazo. A apresentação inicial das MAVs recorrentes foi HIC em todos os casos, cumprindo notar que essa recorrência aconteceu em pacientes abaixo de 20 anos de idade em 9 de 11 casos, o que implica a propensão de recorrência das MAVs em vasculatura cerebral imatura (HASIMOTO; NOZAKI, 1999).

Ainda não há mecanismos comprovados para explicar por que anomalias presumivelmente congênitas como as MAVs podem recorrer após a extirpação total (HASIMOTO; NOZAKI, 1999). A recorrência de MAVs após ressecção cirúrgica completa indica que a Angiografia cerebral por catéter no início do pós-operatório, para avaliar a obliteração completa, não é suficiente para eliminar o risco de hemorragia, sendo necessário acompanhamento a longo prazo de pacientes com MAVs pós-tratamento (HASIMOTO; NOZAKI, 1999).

Lv e Wang (2018) revisaram um pequeno número de casos onde ocorreu o desenvolvimento de MAVs cerebrais completamente novas (“*de novo*”) após eventos como procedimento cirúrgico, hemorragia, traumatismo ou acidente vascular isquêmico. Segundo estes autores, a história natural dessas MAVs cerebrais de surgimento pós-natal (“*de novo*”) rotas e não rotas é ainda desconhecida. No referido estudo acima, foram identificados 38 pacientes portadores de MAVs cerebrais “*de novo*”. O tempo transcorrido, do exame de imagem negativo até o

exame diagnóstico da MAV, foi de 2 meses a 25 anos (média \pm DP: 6,6 \pm 4,9 anos). Em relação à apresentação das MAVs “*de novo*”, 12 pacientes (31,6%) tiveram sangramento e em 14 (36,8%) casos os diagnósticos foram acidentais. Assim, os autores relataram um risco estimado de hemorragia de 4,8% ao ano, com morbidade e mortalidade estimadas em 5,3% e 7,9%, respectivamente (LV; WANG, 2018).

Jimenez et al (2017) relataram que pacientes pediátricos tem risco de recorrência da MAV mesmo após ressecção da lesão. Estes autores realizaram revisão sistemática para examinar o papel da imagem no *follow-up* de pacientes com MAVs, como forma de detecção precoce de recorrência da lesão e prevenção de ruptura com hemorragia. O estudo identificou que pacientes submetidos a acompanhamento por imagem após ressecção da lesão apresentaram detecção mais precoce de recorrência da MAV e tiveram menor percentual de ruptura com hemorragia da MAV recorrente. Isto demonstra que o seguimento por imagem é fundamental após a ressecção da MAV, porém, às vezes não é realizado por tempo suficiente, levando à detecção tardia de recorrência da MAV e a uma maior probabilidade de ruptura e hemorragia da lesão recorrente (JIMENEZ et al., 2017).

12.3 As taxas de ocorrência de hemorragia decorrente das MAVs

Uma vez que o evento de AVCh é a consequência mais grave decorrente de uma MAV cerebral, a decisão a respeito de se realizar o tratamento de uma MAV não rota depende da comparação do risco estimado de HIC durante a vida do paciente com os riscos do tratamento intervencionista, os quais não devem exceder o risco estimado de portar uma lesão não tratada ao longo do tempo (WEDDERBURN et al., 2008; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). A presença de aneurismas arteriais e venosos associados às MAVs, bem como a presença de vasos nutridores e de drenagem submetidos ao alto fluxo, constitui problema relacionado à possibilidade de ocorrer HIC decorrente de ruptura dessas estruturas. Após evento hemorrágico, há maior risco de ocorrer novo sangramento nos 12 meses seguintes, aumentando a morbimortalidade e podendo exigir intervenção (AGUIAR et al., 2012; BICKLE; GAILLARD, 2016). Estudos buscando estimar o risco e a ocorrência de hemorragia em pacientes com MAVs cerebrais durante o curso natural dessas lesões não rotas e não tratadas são essenciais para avaliar os riscos e os benefícios do tratamento (KIM et al., 2010).

Estudos de história natural das MAVs relataram taxas de hemorragia marcadamente diferentes, variando de 1% a 34% de risco de ruptura (ALEXANDER et al., 2015), com múltiplos fatores de risco previamente identificados afetando essas taxas (RUTLEDGE et al., 2014). Nas últimas décadas, vários grupos contribuíram para o conhecimento do risco de hemorragia associado com MAVs não tratadas (BROWN JR. et al., 1988; CRAWFORD et al., 1986; FORSTER; STEINER; HÅKANSON, 1972; FULTS; KELLY, 1984; GRAF; PERRET; TORNER, 1983; GUIDETTI; DELITALA, 1980; HALIM et al., 2004; HERNESNIEMI et al., 2008; ITOYAMA et al., 1989; MAST et al., 1997; MINE et al., 2000; ONDRA et al., 1990; PELLETTIERI et al., 1979; STAPF et al., 2006a; STEFANI et al., 2002b; YAMADA et al., 2007). No entanto, a literatura diverge sobre a taxa de ruptura anual e sobre quais fatores afetam esse risco (HERNESNIEMI et al., 2008). O risco de HIC em MAVs não tratadas tem sido relatado como variável (KIM et al., 2007). Pesquisas em séries não controladas rastream o risco de hemorragia ao longo do tempo, sugerindo que o risco pode ser previsto por fatores vasculares detectáveis por imagem não invasiva (KUBALEK et al., 2003; NATAF et al., 1997).

A identificação de fatores que influenciem o risco de hemorragia e suas taxas de ocorrência podem auxiliar no complexo processo de tomada de decisão sobre o tratamento de MAVs não rotas, melhorando a estratificação de risco (YANG et al., 2015). Em MAVs não rotas, o risco esperado de HIC com a história natural da lesão depende das características dos pacientes selecionados para observação e da definição do ponto de partida de observação (HANAKITA et al., 2016). Um melhor entendimento dos riscos de hemorragia decorrente das MAVs, especialmente as não rotas de baixo grau (categorias I e II de Spetzler-Martin), ajudará na capacidade de pesar as opções de tratamento por intervenção ou por terapia conservadora dessas lesões (DING et al., 2017b).

Petridis et al. (2016) afirmaram que os resultados de estudos prévios foram interpretados de modo que MAVs não rotas em seu curso natural seriam uma condição relativamente benigna em relação a outras malformações vasculares, fato igualmente mencionado por Hanakita et al. (2016) e Tasic et al. (2011). Ao contrário, um estudo observacional finlandês documentou ocorrência de morte prematura em muitas das MAVs não tratadas (LAAKSO et al., 2008).

O estudo ARUBA foi um ensaio randomizado e controlado de âmbito internacional que analisou 223 pacientes portadores de MAVs cerebrais descobertas

sem ruptura (não rotas) (MOHR et al., 2014). O objetivo deste estudo foi comparar os resultados (risco de morte e de AVC sintomático) em pacientes com MAVs sem ruptura, alocados para tratamento clínico conservador (observação) ou tratamento intervencionista. Em relação ao grupo de pacientes acompanhados com tratamento conservador (observação sem intervenção), o estudo ARUBA reportou taxa de hemorragia de 2,2% ao ano (MOHR et al., 2014), corroborando pesquisas anteriores incluindo estudos de coorte que utilizaram casos de MAVs as quais já haviam sangrado (rotas) (HALIM et al., 2004; LAAKSO et al., 2008; STAPF et al., 2006a).

O estudo de Tasic et al. (2011) analisou série de 39 pacientes portadores de MAVs não tratadas e hospitalizados em Instituto Sécio de Neurocirurgia entre 1995 e 2004. Os autores estudaram o local de ocorrência das MAVs e o significado dos fatores de risco individuais que causaram o evento de novas hemorragias cerebrais. O início do tempo de seguimento do curso natural da doença foi o momento do diagnóstico da MAV em pacientes cuja lesão se apresentou com hemorragia. Os pacientes portadores de MAVs não tratadas foram divididos em 2 subgrupos: um deles com apenas um episódio de hemorragia prévia (ao diagnóstico) e sem novos eventos hemorrágicos; e o outro com episódio de hemorragia prévia e com novos eventos hemorrágicos. Do total de 39 pacientes, 22 casos (56,4%) se apresentaram com HIC, 3 casos (7,7%) se apresentaram com hemorragia intraventricular, 5 casos (12,8%) se apresentaram com um tipo combinado de hemorragia e 9 casos (23,1%) se apresentaram com HSA. Durante o tempo médio de seguimento de 4,8 anos, ocorreram novas hemorragias em 24 pacientes (61,5%), com uma taxa anual de hemorragia de 28,5% (TASIC et al., 2011).

Os riscos e resultados relacionados à história natural das MAVs de alto grau (graus IV e V de Spetzler-Martin) são de especial interesse, particularmente a sua comparação com o alto risco de tratamento destas lesões (LAAKSO et al., 2011). Laakso et al. (2011) realizaram estudo prospectivo para investigar a história natural de 63 pacientes com MAVs de alto grau (categorias IV e V de Spetzler-Martin) não tratadas, em um tempo médio de seguimento de 11,0 anos. Deste número total, 23 pacientes (37%) sofreram uma ruptura subsequente com hemorragia de suas MAVs durante o seguimento, resultando em uma taxa média anual de hemorragia de 3,3% para pacientes com MAVs de alto grau sem tratamento. As taxas cumulativas de ruptura obtidas para MAVs de alto grau não tratadas, em 5 e 20 anos de seguimento, foram de 23% e 45%, respectivamente. Os AVCs hemorrágicos

causados por MAVs de alto grau foram associados a um maior risco de morbidade e mortalidade permanentes em relação ao esperado para uma hemorragia devido à MAV: um ano após a primeira ruptura subsequente, 6 pacientes (26%) morreram e 9 (39%) tiveram incapacidade neurológica moderada ou grave (LAAKSO et al., 2011).

No estudo de Hernesniemi et al. (2008), as MAVs tiveram ruptura prévia em 139 pacientes antes da admissão, sendo que, durante um seguimento total de 3.222 pessoas-ano, 77 pacientes tiveram hemorragia decorrentes de suas MAVs, resultando em taxa de ruptura anual de 2,4%. A maior taxa de ruptura, de quase 12% ao ano, foi observada nas MAVs infratentoriais nos primeiros cinco anos de diagnóstico. Nesse estudo, o risco de novo evento hemorrágico foi maior nos primeiros anos após o diagnóstico, sendo a taxa de ruptura anual quase três vezes maior nos primeiros cinco anos (4,6%) do que nos anos seguintes (1,6%) (HERNESNIEMI et al., 2008).

Conforme Morgan et al. (2017), como não existem dados populacionais sugerindo que a população finlandesa portadora de MAVs avaliada por Hernesniemi et al. (2008) tenha um risco de hemorragia diferente de outras populações, as conclusões derivadas dessa coorte podem ser generalizáveis para outros grupos. Morgan et al. (2017) consideraram que, provavelmente, os dados reportados por Hernesniemi et al. (2008), sejam os mais razoáveis sobre os quais se possa fazer julgamentos sobre o tratamento de pacientes com MAVs apresentando hemorragia. Um padrão similar foi observado por outros grupos com seguimentos suficientemente longos (ITOYAMA et al., 1989; YAMADA et al., 2007).

Pan et al. (2013) realizaram estudo que visou a identificar características angioarquitetônicas associadas a evento hemorrágico inicial em 152 MAVs supratentoriais. As características clínicas e angiográficas de 152 pacientes portadores de MAVs supratentoriais, originados de instituição hospitalar entre 2005 e 2008 foram revisadas retrospectivamente. Este estudo verificou que a incidência geral de hemorragia na apresentação inicial das MAVs supratentoriais foi de 56,6% (86/152) (PAN et al., 2013).

Hanakita et al. (2016) realizaram revisão retrospectiva com 292 pacientes portadores de MAVs não rotas e de tamanho pequeno que foram encaminhadas para tratamento por radioterapia. Os riscos de ocorrência de hemorragias cerebrais foram comparados estatisticamente antes e após o tratamento radioterápico destas MAVs. Dos 292 pacientes diagnosticados inicialmente com MAV cerebral não rota,

17 deles apresentaram hemorragias decorrentes de suas MAVs no período compreendido entre o diagnóstico e a intervenção terapêutica inicial (taxa de sangramento anual: 2,1%) (HANAKITA et al., 2016).

Fults e Kelly (1984) observaram que, embora o risco de hemorragia futura para MAVs com hemorragia na apresentação inicial tenha sido elevado no 1º ano pós-hemorragia (17,9%), a taxa diminuiu para 3% ao ano após 5 anos, e para 2% ao ano após 10 anos. Graf, Perret e Torner (1983) observaram achados similares em revisão retrospectiva de 191 pacientes com MAVs, onde verificaram que o risco hemorrágico diminuiu para níveis próximos aos da linha de base após um ano. Crawford et al. (1986) demonstraram taxas aumentadas de hemorragia em pacientes na apresentação inicial de suas MAVs, embora com taxas menores (2,10% no total, 2,55% com hemorragia na apresentação inicial). Conforme Abecassis et al. (2014), qualquer que seja o mecanismo por trás da diminuição do risco hemorrágico ao longo do tempo em MAVs com história prévia de hemorragia na apresentação inicial (por exemplo, alteração angiomatosa, remodelação vascular, fibrose), estes fenômenos não afetaram o risco hemorrágico conferido pela presença de drenagem venosa profunda em uma MAV.

Estudo retrospectivo de Ondra et al. (1990) estimou taxa de ruptura com hemorragia em 4% ao ano, com mortalidade de 1% ao ano para as MAVs, considerando que o risco obtido foi derivado de resultados combinados, incluindo as MAVs que já tinham sangrado anteriormente. Outros estudos prospectivos relataram taxas de sangramento mais baixas, de aproximadamente 1% ao ano para MAVs não rotas (HALIM et al., 2004; STAPF et al., 2006a). Brown Jr., Wiebers e Forbes (1990) mostraram que o risco de HIC entre pacientes com MAV e aneurismas cerebrais coexistentes foi de 7% ao ano em período de 5 anos após o diagnóstico inicial, comparado com o risco de hemorragia de 1,7% em pacientes que apresentavam apenas MAV isoladamente.

O estudo de Ma et al. (2015) teve como objetivo analisar características das MAVs cerebrais, avaliando o risco de hemorragia em crianças (≤ 18 anos de idade) portadoras destas lesões admitidas em um hospital na China. Foram identificados 108 casos de MAV cerebral pediátrica, e 66 deles (61,1%) se apresentaram com hemorragia inicial. Um total de 70 hemorragias ocorreram em 66 pacientes com MAVs rotas, produzindo uma taxa global anual de hemorragia de 5,47% para MAVs pediátricas. Um total de 50 hemorragias ocorreram em 46 pacientes pediátricos com

MAVs periventriculares rotas durante 727 pacientes-ano de seguimento, resultando em uma taxa anual de hemorragia de 6,88% (MA et al., 2015). Em contraste, dos 552 pacientes-ano de seguimento em 20 pacientes com MAVs pediátricas não periventriculares rotas, apenas 20 hemorragias ocorreram, demonstrando uma taxa anual de hemorragia de 3,62% (MA et al., 2015).

Ma et al. (2015) recomendaram o acompanhamento cauteloso de crianças com MAVs periventriculares não tratadas, devido ao maior risco de hemorragia destas lesões e devido aos resultados neurológicos potencialmente mais graves que elas podem gerar. A estratificação do risco de hemorragia é importante para crianças com MAV cerebral não tratada (MA et al., 2017a).

Em outro estudo, o mesmo grupo de Ma et al. (2017a) analisou várias características angioarquitetônicas de MAVs cerebrais não tratadas em crianças, para prever o risco de subsequente hemorragia durante o seguimento destas lesões. Os autores identificaram todas as crianças portadoras de MAVs cerebrais admitidas na sua instituição médica entre 2009 e 2015. De um total de 1.001 pacientes com diagnóstico confirmado de MAV cerebral por angiografia, 110 MAVs pediátricas foram incluídas na análise, que teve um período médio de seguimento de 2,1 anos. Do total de pacientes do estudo, 52 MAVs pediátricas (47,3%) haviam apresentado hemorragia prévia antes da admissão. Durante o período de seguimento de 231,3 pessoas-ano, ocorreram 10 novos eventos hemorrágicos, resultando em um risco anual médio de hemorragia em MAVs pediátricas não tratadas de 4,3% (MA et al., 2017a). Este fato de que os pacientes pediátricos portadores de MAVs têm um risco cumulativo de hemorragia maior, devido à sua expectativa de vida mais longa, torna as MAVs pediátricas que possuem uma ou mais características de alto risco melhores candidatas ao tratamento intervencionista (DING et al., 2017a; FOK et al., 2015).

Em um estudo de coorte para avaliar diferenças raciais (étnicas) no risco longitudinal de HIC, que incluiu 1.464 pacientes com MAVs, Kim et al. (2007) relataram que 6,8% dos pacientes apresentaram HIC durante 6.011 pacientes-ano de seguimento, correspondendo à taxa anual de ocorrência de HIC de 2,1% em 5 anos. A taxa de HIC anual em 5 anos foi de 3,7% para MAVs rotas (na apresentação inicial) e de 1,4% para pacientes com MAVs não rotas. Apresentação inicial com HIC ($p < 0,001$) e etnia hispânica ($p < 0,02$) foram preditores independentes de HIC após ajustes. O risco de HIC para hispânicos versus brancos aumentou para 3,1 (IC 95%:

1,3 - 7,4; $p = 0,013$) após ajuste adicional contemplando o tamanho da MAV e a presença de drenagem venosa profunda em um subconjunto de casos com dados completos (KIM et al., 2007).

Parkhutik et al. (2012) analisaram as taxas de hemorragia e os fatores de risco de hemorragia em pacientes portadores de MAVs rotas e não rotas, seguidos na instituição dos autores desde 1994, e posteriormente tratados com radiocirurgia. De um total 108 casos seguidos, 39,8% se apresentaram com hemorragia (MAVs rotas). Considerando a evolução dos pacientes desde o nascimento até o momento do diagnóstico para fins de avaliação do risco hemorrágico, Parkhutik et al. (2012) relataram que a taxa de hemorragia anual global foi de 1,2% para lesões sem diagnóstico prévio, e foi de 3,3% para MAVs que se apresentaram com hemorragia. No *follow-up* entre o diagnóstico e o tratamento, os autores registraram 7 episódios adicionais de sangramento, sendo que 4 destes eventos foram de ressangramento. A taxa anual de ressangramento em MAVs no período entre o diagnóstico e o tratamento radioterápico foi de 3,8% em lesões que já haviam tido hemorragia prévia, de 2,6% em MAVs não rotas e de 3,10% de forma global. Embora pequeno, o risco de hemorragia persistiu durante todo o seguimento após a radiocirurgia, sendo este risco maior para casos de MAVs com apresentação hemorrágica prévia e MAVs não totalmente obliteradas (PARKHUTIK et al., 2012).

12.4 A influência da hemorragia prévia na história natural das MAVs

O sangramento prévio é indicador importante na previsão de hemorragia futura em MAVs, sendo lógico distinguir lesões que já sangraram (rotas) daquelas que ainda não (sem ruptura; não rotas) (GEIBPRASERT et al., 2010; HERNESNIEMI et al., 2008; STEIN; KADER, 1992). Isto é fundamental, pois a história natural de MAVs previamente rotas pode ser diferente das não rotas, influenciando o tratamento (MOHR, 2008; STAPF et al., 2006b). Em relação às MAVs não rotas, as MAVs rotas têm taxas mais altas de ressangramento, particularmente no primeiro ano após o evento inicial (DERDEYN et al., 2017). Desse modo, a característica mais aceita como fator influente no aumento do risco de ruptura e hemorragia futura de uma MAV é a apresentação hemorrágica prévia, observando-se que a incidência anual de hemorragia pode subir rapidamente de um intervalo de 2% a 4% em MAVs cerebrais sem ruptura (não rotas; e sem tratamento)

para intervalo de aproximadamente 38% a 71% em MAVs com quadro inicial de HIC (rotas) (DA COSTA et al., 2009; MAST et al., 1997; POLLOCK et al., 1996; STAPF et al., 2006a).

Os pacientes que se apresentam com um evento hemorrágico têm maior risco de hemorragia subsequente em suas MAVs (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; PEKMEZCI et al., 2016). A apresentação hemorrágica prévia de MAV é o fator de risco independente mais forte para a ocorrência de hemorragia subsequente no curso natural da lesão não tratada (KIM et al., 2007; STEIN; KADER, 1992). Este efeito parece ser maior no período de tempo inicial, após o diagnóstico, e reduz aproximadamente para a metade a cada década adicional de acompanhamento (KIM et al., 2007). Em meta-análise sobre a história natural de MAVs cerebrais, Gross e Du (2013) reportaram que a apresentação hemorrágica prévia foi o maior fator de risco para ocorrência de hemorragia subsequente no seguimento futuro destas anomalias.

Um estudo conduzido por Kim et al. (2014), como parte integrante do estudo (projeto) MARS (*Multicenter AVM Research Study*; estudo multicêntrico de pesquisa de MAV cerebral), analisou MAVs cerebrais não tratadas, buscando identificar fatores de risco para HIC no curso da história natural dessas lesões. Trabalhando com dados de pacientes originados de 4 coortes existentes (meta-análise), este estudo (KIM et al., 2014) identificou a idade crescente e a HIC na apresentação da MAV como fatores de risco significativos e independentes para ocorrência de hemorragia durante o seguimento. Os autores identificaram que o risco anual do primeiro episódio de hemorragia intracraniana (HIC) em pacientes com MAVs foi de 1,3% por ano, aumentando para 4,8% em pacientes que tiveram um evento prévio de HIC relacionado à MAV. O referido estudo MARS não identificou nenhum fator de risco específico para HIC em MAVs não rotas. Destacou, ainda, a necessidade de serem identificados novos fatores de risco para HIC no curso não tratado de MAVs não rotas, a fim de estimar os riscos com precisão e de criar modelos de predição de riscos personalizados para os pacientes (KIM et al., 2014).

Na já referida meta-análise sobre a história natural das MAVs, Gross e Du (2013) relataram que o risco anual de ocorrência de um primeiro episódio de hemorragia foi de 2,2%, assim como o risco anual de ressangramento foi de 4,5%. Na revisão da literatura sobre tratamento e história natural das MAVs realizada por Morgan et al. (2017), tais autores propuseram que as taxas de ruptura anual

relatadas por Gross e Du (2013) e por Kim et al. (2014) no projeto (estudo) MARS, podem ser extrapoladas para taxas de ruptura cumulativas, utilizando uma equação derivada da regra de crescimento. Empregando esta equação e aplicando as estimativas de risco anual fornecidas por Gross e Du (2013) e Kim et al. (2014), Morgan et al. (2017) afirmaram que o risco anual de ocorrer uma primeira hemorragia pode ser projetado numa variação entre 6% e 11% em 5 anos de seguimento, entre 12% e 20% em 10 anos e entre 23% e 35% em 20 anos. Para MAVs rotas, utilizando o mesmo procedimento, o risco de ocorrer nova hemorragia pode ser projetado em aproximadamente 21% com 5 anos de *follow-up*, em 37% com 10 anos e em 60% com 20 anos de seguimento (MORGAN et al., 2017). No entanto, devido ao curto período de *follow-up* nas séries de pacientes com hemorragia (em comparação com pacientes sem hemorragia), Morgan et al. (2017) sugeriram que se deve ter cautela ao aplicar as projeções de risco cumulativo de nova ruptura de MAV para além de um período de 10 anos de acompanhamento.

Ainda de acordo com Morgan et al. (2017), as conclusões derivadas de um outro estudo de risco hemorrágico, conduzido por Hernesniemi et al. (2008), podem ser generalizáveis para outras populações. Morgan et al. (2017) aplicaram regressão polinomial aos dados de Hernesniemi et al. (2008), resultando em um risco acumulado de hemorragia futura de MAVs, na ausência de tratamento, estimado em aproximadamente 8%, 16% e 29% aos 5, 10 e 20 anos respectivamente, após o diagnóstico de MAV sem hemorragia (não rota). Para MAVs que se apresentaram com hemorragia prévia (rotas), este risco foi estimado em 21%, 35% e 45% aos 5, 10 e 20 anos do diagnóstico. O risco hemorrágico anual estimado seria de aproximadamente 1,8% para MAVs não rotas e, para MAVs rotas, esse risco seria de 4,7% durante os primeiros 8 anos do diagnóstico, seguido de risco igual ao das MAVs não rotas (1,8%), nos anos seguintes (MORGAN et al., 2017).

Kim et al. (2014) afirmaram que a compreensão do risco hemorrágico no curso das MAVs é crucial para a tomada de decisões terapêuticas, especialmente nos casos sem ruptura, já que hemorragia prévia é fator de risco conhecido para sangramento futuro e determina uma terapêutica mais intervencionista destas lesões. Illies et al. (2012) relataram que a hemorragia prévia pode causar alterações hemodinâmicas da MAV, modificações que persistiram por muito tempo após a hemorragia e que não diminuíram com o tempo.

Um estudo prospectivo foi conduzido por Laakso et al. (2011), para investigar a história natural de 63 pacientes com MAVs de alto grau (categorias IV e V de Spetzler-Martin) não tratadas. Os autores verificaram que, em pacientes que tiveram apresentação hemorrágica (hemorragia prévia) de suas MAVs, a taxa anual de hemorragia foi de 6,0%, em comparação com taxa de 1,1% de hemorragia em pacientes com MAVs sem hemorragia prévia (não rotas) ($p = 0,013$). De todos os fatores de risco avaliados, apenas a ruptura com hemorragia prévia foi um fator de risco independente para hemorragia subsequente. Estes autores também relataram que as MAVs de alto grau não tratadas que se apresentaram com hemorragia (ruptura prévia), apresentaram maior risco cumulativo de sangramento subsequente (risco de aproximadamente 60% ao longo de 20 anos e de 90% em 40 anos). Esta ruptura com hemorragia subsequente apresentou maior risco de fatalidade e morbidade permanente em relação às MAVs em geral (LAAKSO et al., 2011).

Shotar et al. (2017) buscaram identificar fatores preditivos individuais de ressangramento precoce após a ruptura de MAV, bem como determinar o seu impacto no prognóstico (mortalidade intra-hospitalar e pontuação mRS a partir de 3 meses após evento). O ressangramento precoce foi definido como evento de HIC espontânea dentro de 30 dias após a ruptura da MAV em pacientes com lesões não tratadas (não totalmente obliteradas). No total, foram incluídos no estudo 151 pacientes portadores de MAVs com eventos hemorrágicos. Foram observados 8 eventos de hemorragia subsequente (ressangramento) precoce, dos quais 6 ocorreram durante os primeiros 7 dias. O ressangramento precoce foi associado de forma independente e significativa a um desfecho neurológico desfavorável (mRS ≥ 3 a partir de 3 meses; $p = 0,004$), mas não foi associado com mortalidade intra-hospitalar (SHOTAR et al., 2017). Os aneurismas distais relacionados ao fluxo associados às MAVs ($p = 0,009$) e um estado alterado de consciência, caracterizado por escore da escala de coma de Glasgow (TEASDALE; JENNETT, 1974; TEASDALE et al., 2014) igual a 3, foram independentemente associados com ressangramento precoce ($p = 0,01$) (SHOTAR et al., 2017). Os achados mostraram que o sangramento subsequente precoce é uma grave complicação que pode ocorrer após a hemorragia relacionada à MAV (SHOTAR et al., 2017).

Ma et al. (2017b), avaliaram todas as crianças portadoras de MAVs não tratadas admitidas em sua instituição entre 2009 e 2014, buscando avaliar o resultado clínico após a ruptura destas MAVs e identificar preditores da ocorrência

de hemorragia grave (definida como um evento com pontuação mRS > 3 ou que necessitou de uma evacuação de hematoma de emergência). Um total de 134 pacientes pediátricos portadores de MAVs sem tratamento foram identificados, contando com 82 MAVs rotas (61,2%) e 52 MAVs não rotas (38,8%), sendo verificado que em 7 pacientes ocorreram eventos hemorrágicos subsequentes. Considerando toda a coorte, a taxa anual de ocorrência de hemorragia subsequente grave foi de 1%. Analisando apenas crianças cujas MAVs tiveram apresentação hemorrágica prévia, essa taxa foi de 3,3%. Já a taxa anual global de hemorragia subsequente (não graves e graves) foi de 2,8% considerando toda a coorte e de 7,9% no subgrupo de crianças cujas MAVs tiveram hemorragia prévia (MA et al., 2017b).

12.5 A presença de aneurismas associados na história natural das MAVs

A história natural e o tratamento das MAVs são objetos de contínuos debates, e, para capturar a totalidade dessas lesões complexas, patologias vasculares associadas, como os aneurismas, precisam ser implementadas em modelos de estratificação de risco, pois acredita-se que representem fatores de risco adicionais para evento de HIC (STEIN et al., 2016; STEIN et al., 2015). Aneurismas relacionados às MAVs ocorrem em cerca de 15% dos pacientes, já tendo sido demonstrado que estes podem aumentar de forma independente o risco de hemorragia futura (AGUIAR et al., 2012; DA COSTA et al., 2009; MARKS et al., 1990; PERATA; TOMSICK; TEW JR., 1994; REDEKOP et al., 1998). As MAVs são associadas à presença de aneurismas intracranianos em uma incidência maior em comparação com a frequência individual de ocorrência de cada aneurisma (RAMMOS et al., 2016).

Existem indícios de que os aneurismas associados às MAVs não são tão raros como se pensava anteriormente, e a identificação de aneurismas intracranianos em associação com MAVs aumentou com a melhora nas técnicas de diagnóstico por imagem (PLATZ et al., 2014; RAMMOS et al., 2016). Conforme Stapf et al. (2002b), a alta taxa de aneurismas arteriais simultâneos verificada em pacientes com MAVs levantou hipóteses sobre uma possível etiologia comum entre estas duas lesões vasculares. Porém, na opinião de Morgan et al. (2016), os aneurismas associados às MAVs, especialmente os de localização proximal, seriam

causados provavelmente por anormalidades hemodinâmicas adquiridas, ao invés de um fator etiológico comum com a MAV. Segundo tais autores, essa teoria é apoiada pela maior idade dos pacientes portadores de MAVs com aneurismas associados e pela distribuição desses aneurismas ser proporcional à circulação envolvida na irrigação da respectiva MAV.

Os aneurismas associados às MAVs diferem dos aneurismas espontâneos em geral em vários aspectos, o que pode estar relacionado à hemodinâmica intracerebral patológica induzida pela MAV (PLATZ et al. 2014). Por exemplo, muitos aneurismas associados às MAVs estão localizados mais distantes do polígono de Willis em comparação a aneurismas espontâneos em geral (PLATZ et al., 2014). A presença destes aneurismas concomitantes às MAVs influencia as decisões de tratamento e de manejo agudo do paciente (tratamento invasivo vs. conservador) (STAPF et al., 2002b). Por isso, em casos de ruptura e hemorragia, é importante sempre tentar distinguir qual a fonte do sangramento, ou seja, se foi a própria MAV ou um aneurisma associado (MORGAN et al., 2017). Nos últimos anos, esforços foram feitos para capturar a história natural das MAVs, bem como identificar aneurismas com potencial capacidade de regressão após o tratamento das MAVs, porém muitos aspectos ainda não foram compreendidos (STEIN et al., 2015).

Os aneurismas intracranianos podem conferir maior risco de hemorragia na apresentação e de nova hemorragia (no *follow-up*) em pacientes com MAVs e, portanto, podem estar associados a uma história natural mais desfavorável, colocando a associação de MAVs e aneurismas intracranianos como um desafio terapêutico importante (CAGNAZZO; BRINJIKJI; LANZINO, 2016; RAMMOS et al., 2016). Compreender o verdadeiro risco que os aneurismas arteriais representam em pacientes portadores de MAVs é difícil, devido ao fato de que várias classificações diferentes foram relatadas, todas baseadas na relação anatômica e fisiopatológica entre as MAVs e os aneurismas (CAGNAZZO; BRINJIKJI; LANZINO, 2016).

Uma revisão sistemática realizada por Cagnazzo, Brinjikji e Lanzino (2016) avaliou estudos que examinaram a associação entre aneurismas e MAVs. Esta revisão incluiu 44 artigos e um total de 10.093 MAVs, enquanto que a proporção de MAVs com um aneurisma associado foi de 20,2%. Em geral, 50% das MAVs incluídas na revisão sistemática apresentaram hemorragia. No entanto, 63,6% das MAVs com aneurismas associados apresentaram hemorragia. Entre as MAVs rotas com aneurismas associados, o aneurisma foi a fonte de hemorragia em 49,2% dos

casos, e o *nidus* da MAV foi a fonte de hemorragia em 45% dos casos. A taxa de aneurismas associados às MAVs relacionados ao fluxo foi de 71,4%, e estes foram a fonte mais comum de ruptura dos aneurismas estudados (78,5%). Os aneurismas infratentoriais associados às MAVs apresentaram maior risco de ruptura (60%) quando comparados com lesões supratentoriais (29%) (CAGNAZZO; BRINJIKJI; LANZINO, 2016).

Na meta-análise de história natural das MAVs realizada por Gross e Du (2013), a incidência de aneurismas associados foi de 18%, assim como a presença de um aneurisma associado aumentou o risco de apresentação hemorrágica de MAVs em um fator de 1,8. Redekop et al. (1998) revisaram 632 casos de MAVs cerebrais, encontrando uma incidência de 5,5% de aneurismas intranidais, uma incidência de 11,2% de aneurismas relacionados ao fluxo (sediados em artérias que nutrem a lesão) e uma incidência de 0,8% de aneurismas não relacionados às MAVs. Cunha e Sa et al. (1992) reportaram série com 400 pacientes com MAVs, encontrando incidência de 10% de aneurismas associados. Turjman et al. (1994) associaram a presença de aneurismas concomitantes às MAVs com apresentação hemorrágica, observando que 55,1% das MAVs com aneurismas associados se apresentaram com hemorragia, enquanto que 19% das MAVs sem aneurismas tiveram apresentação hemorrágica.

O estudo de Stein et al. (2015) teve como objetivo determinar as características angiográficas e clínicas dos aneurismas associados às MAVs cerebrais. Somente MAVs de localização supratentorial, apresentando aneurismas associados do tipo relacionados ao fluxo das artérias nutridoras da respectiva MAV, foram avaliados. Do total de 409 pacientes portadores de MAV supratentorial, 59 pacientes (14%) demonstraram 85 aneurismas associados do tipo relacionado ao fluxo das artérias nutridoras da MAV. A HIC foi encontrada em 21 (36%) dos 59 pacientes portadores de MAVs supratentoriais e aneurismas associados. Entre estes, 10 indivíduos (17%) sofreram hemorragia devido à ruptura de um aneurisma associado, o que representou quase metade de todos os sangramentos neste subgrupo (STEIN et al., 2015).

Em contrapartida, os aneurismas associados às MAVs e localizados em artérias não relacionadas a estas malformações, parecem estar associados aleatoriamente com as MAVs, apresentando risco hemorrágico semelhante ao dos aneurismas na população geral, e, portanto, sua presença não parece afetar o risco

de hemorragia em MAVs (RAMMOS et al., 2016). Kretschmer e Heros (2011) reportaram que quando os aneurismas são pós-nidais ou remotos (distantes, não relacionados às MAVs), o risco de ruptura parece ser menor. Os verdadeiros aneurismas arteriais intranidais nas MAVs devem ser distinguidos dos pseudoaneurismas, os quais se localizam no ponto de ruptura do *nidus* ou da drenagem venosa (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010). A localização dos pseudoaneurismas arteriais indica o local exato da ruptura e representa ponto de fraqueza da parede do vaso (RAMMOS et al., 2016). Adicionalmente, os pseudoaneurismas podem mostrar aumento progressivo em angiografia de controle (RAMMOS et al., 2016). Mais detalhes sobre os aneurismas associados às MAVs cerebrais e seu papel como fator de risco para hemorragia relacionado a essas malformações serão discutidos mais adiante neste trabalho.

12.6 Os desafios da busca por fatores de risco hemorrágico

Muitos esforços têm sido feitos para identificar os fatores de risco que possam prever a ocorrência de hemorragia nas MAVs, gerando discussão na literatura (BROWN JR. et al., 1988; CRAWFORD et al., 1986; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; MARKS et al., 1991; PAN et al., 2013; POLLOCK et al., 1996). Alguns desses fatores de risco são consistentemente demonstrados em estudos científicos prospectivos e retrospectivos, enquanto outros são controversos (PAN et al., 2013). Existe um potencial para a ocorrência de variáveis de confusão em estudos da história natural das MAVs (ABECASSIS et al., 2014). Como a MAV cerebral é uma doença rara, muitos estudos incluíram vários tipos de MAVs, mas não alcançaram poder estatístico suficiente para excluir fatores de confusão. Por exemplo, o tratamento pode alterar as características angioarquitetônicas das MAVs, bem como introduzir viés que pode influenciar a conclusão de um estudo (PAN et al., 2013).

Os supostos fatores encontrados como responsáveis por aumentar o risco de hemorragia em MAVs precisam ser cuidadosamente considerados, a fim de averiguar se essa associação é real ou relacionada à presença de viés (MORGAN et al., 2017). Determinadas conclusões conflitantes entre estudos sobre alguns desses fatores podem muito bem ser explicadas pelo viés de seleção (MORGAN et al., 2017). De acordo com Morgan et al. (2017), seria razoável concluir que, para aqueles fatores de risco com grande efeito, o impacto provavelmente será real (por

exemplo, apresentação hemorrágica).

Igualmente, conclusões definitivas em relação ao risco hemorrágico na história natural das MAVs foram limitadas em estudos prévios devido ao pequeno tamanho de amostra e ao menor tempo de seguimento, assim como ao viés de seleção (cada centro médico pode captar diferentes pacientes) (ABECASSIS et al., 2014). Pela possibilidade de haver viés de seleção, Morgan et al. (2017) recomendam cuidado ao atribuir importância a fatores de risco derivados de seguimento por curto prazo que estejam presentes em pequena proporção da coorte, que influenciem fortemente a decisão de tratar ou que se correlacionem altamente com outros fatores também associados a um risco aumentado de hemorragia futura.

Portanto, devido ao elevado número de prováveis fatores de risco relacionados às MAVs a analisar, não é possível utilizar amostras pequenas, pois analisar subgrupos muito pequenos poderá resultar em conclusões enganosas, como encontrar uma característica específica em pacientes assintomáticos. Ademais, releva considerar que alguns desses fatores de risco não são independentes (STEFANI et al., 2002a). Exemplificando, MAVs de localização profunda tendem a ter artérias nutridoras e drenagem venosa profundas, o que requer análise multivariada para aferir esta interação entre as variáveis, a fim de decidir onde permanecem as associações mais fortes (STEFANI et al. 2002a).

Conforme Stefani et al. (2002b), a correlação entre as características presentes na apresentação das MAVs cerebrais (tamanho, localização e angioarquitetura) com o risco subsequente de hemorragia pode ser valiosa para prever o comportamento destas lesões e orientar o tratamento. Estes autores afirmaram existir controvérsia quanto à questão de aspectos da angioarquitetura predispor os pacientes com MAVs cerebrais a um curso clínico subsequente, especificamente maior risco hemorrágico. Quando analisados na apresentação inicial, esses fatores refletem apenas características presentes em um momento da história natural da MAV, fornecendo informações pouco claras em termos de resultados futuros, ou seja, eles não necessariamente preveem um maior risco subsequente de sangramento (FOK et al., 2015). O raciocínio leva a questionamento: se determinada característica das MAVs figura mais comumente na apresentação inicial da lesão, não significa que no futuro os pacientes com essa característica sejam mais propensos a sangrar novamente (DUONG et al., 1998).

Alguns estudos postularam que aspectos angioarquitetônicos e fatores de risco presentes na apresentação inicial das MAVs são preditores de risco subsequente, extrapolando características angiográficas detectadas no primeiro evento (diagnóstico) como determinantes do risco hemorrágico futuro (DUONG et al., 1998; MARKS et al., 1990; MIYASAKA et al., 1992; OKAMOTO; HANDA; HASHIMOTO, 1984). Outros estudos combinaram na análise dados de MAVs previamente rotas com MAVs ainda não rotas, ou igualmente misturaram fatores angiográficos presentes no diagnóstico inicial e os associaram ao risco subsequente (futuro) de sangramento (CRAWFORD et al., 1986; GARRETSON, 1985; GRAF; PERRET; TORNER, 1983; TAMAKI et al., 1991). Portanto, alguns fatores podem estar correlacionados com hemorragia na apresentação, mas podem não ser, de fato, preditivos de hemorragia futura (subsequente) (ABECASSIS et al., 2014; FOK et al., 2015; LAAKSO et al., 2011).

Ma et al. (2017a) afirmaram que seria útil explorar o potencial papel predisponente das características hemodinâmicas das MAVs juntamente com os fatores morfológicos dessas lesões, para prever o risco de ocorrência de hemorragia subsequente durante o seguimento dos pacientes. Apesar de o risco anual de HIC poder ser estimado em revisões sistemáticas, o cálculo de um perfil de risco preciso para a tomada de decisões terapêuticas envolve a atenção clínica e a contabilização de características específicas da MAV (ABECASSIS et al., 2014).

Consistentemente implicados em hemorragia subsequente relacionada às MAVs estariam a apresentação hemorrágica inicial, a drenagem venosa exclusivamente profunda e a localização cerebral profunda e infratentorial (ABECASSIS et al., 2014; HERNESNIEMI et al., 2008). O risco de ruptura parece aumentar na presença de *nidus* de tamanho grande e aneurismas arteriais simultâneos, embora esses fatores não tenham sido estudados completamente, assim como a estenose venosa não foi implicada no aumento do risco de ruptura (ABECASSIS et al., 2014). Conforme Abecassis et al. (2014), mais informações são necessárias para delinear claramente o papel das complexas características angioarquitetônicas venosas e seu papel preciso na história natural das MAVs

Conforme já comentado, acredita-se que a presença de aneurismas associados às MAVs influencie a taxa de hemorragia (PLATZ et al., 2014). Porém, devido às limitações e vieses de estudos publicados, dados relativos ao risco de sangramento de aneurismas associados às MAVs são inconsistentes, existindo

resultados contraditórios a respeito do papel dos aneurismas associados às MAVs como fator de risco independente para hemorragia (PLATZ et al., 2014).

Em linhas gerais, Cognard, Spelle e Pierot (2010) relataram que fatores que aumentam o risco de hemorragia em MAVs cerebrais seriam: aneurismas associados, tamanho pequeno da MAV, drenagem venosa profunda e estenose venosa. Por outro lado, alguns estudos avaliaram fatores anatômicos que diminuem o risco de hemorragia devido a uma MAV cerebral (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010). Em tal sentido, Mansmann et al. (2000) identificaram dois fatores no lado arterial de MAVs como tendo um efeito protetor contra sangramento: estenose arterial e angioectasia arterial (dilatação de capilares arteriais de sistema colateral situado na vizinhança da MAV). Cognard, Spelle e Pierot (2010) reportaram dois fatores que diminuem o risco de hemorragia em MAVs: estenose arterial e angioectasia arterial com recrutamento e alargamento de anastomoses leptomeníngicas e subependimárias. Estes fatores provavelmente contribuem para a diminuição da pressão dentro do *nidus* (COGNARD; SPELLE; PIEROT, 2010).

Stefani (2001) afirmou que apenas uma análise prospectiva com seguimento dos pacientes portadores de MAVs pode revelar quais fatores predisõem ou são mais associados à hemorragia. Stefani et al. (2002b) argumentaram ser importante realizar a distinção entre os fatores associados à apresentação hemorrágica inicial das MAVs e os fatores de risco de hemorragia subsequente durante a história natural. Dessa forma, entende-se que o estudo ideal seria a avaliação prospectiva de um grupo de pacientes portadores de MAVs ainda não tratadas e não rotas. Este cenário permitirá acessar os fatores de risco e obter dados partindo-se de MAVs sem tratamento e sem ruptura, conhecer sua angioarquitetura e observar temporalmente a ocorrência de novos eventos hemorrágicos a partir de sua primeira apresentação.

De acordo com Stefani et al. (2002a) o tamanho das MAVs é um dos fatores que gera controvérsia sobre a sua relação com o risco subsequente de hemorragia de uma MAV. Por exemplo, um *nidus* de tamanho pequeno, é frequentemente encontrado em MAVs hemorrágicas na apresentação inicial, porém, um *nidus* de tamanho grande parece predizer eventos subsequentes (futuros) de hemorragia em MAVs cerebrais (LAAKSO et al., 2010). O quadro 1, situado na seção de apêndices deste trabalho, demonstra alguns estudos sobre fatores hemorrágicos das MAVs.

13 Relação entre o Tamanho da MAV e o Risco Hemorrágico Futuro (Subsequente)

A relação entre o tamanho das MAVs e o risco hemorrágico, especialmente o risco de ruptura subsequente durante a sua história natural, tem sido assunto muito debatido, gerando discordância no meio científico. A questão do tamanho das MAVs e a sua relação com o risco de ocorrência de hemorragia na história natural já foi analisada por vários autores, com diferentes resultados (BROWN JR. et al., 1988; CRAWFORD et al., 1986; FULTS; KELLY, 1984; GRAF; PERRET; TORNER, 1983).

O tamanho da MAV pode ser elemento importante na avaliação dos riscos de história natural (CHALOUPIKA; VIÑUELA; DUCKWILER, 1993; DUONG et al., 1998; GRAF; PERRET; TORNER, 1983; LANGER et al., 1998; LO, 1993; SPETZLER et al., 1992). Igualmente, a associação do tamanho das MAVs com a apresentação hemorrágica inicial foi sugerida por vários autores (ALBERT et al., 1990; CRAWFORD et al., 1986; GRAF; PERRET; TORNER, 1983; KADER et al., 1994).

A associação entre tamanho e apresentação clínica com sangramento, especialmente no grupo de MAVs classificadas como pequenas (< 3cm), já foi sugerida em muitos estudos envolvendo grandes séries de casos (CRAWFORD et al., 1986; GRAF; PERRET; TORNER, 1983; GUIDETTI; DELITALA, 1980; SPETZLER et al., 1992). Assim, Yang et al. (2015) avaliaram a associação da raça/etnia e de outros fatores morfológicos com a apresentação hemorrágica em MAVs, estudando 194 pacientes portadores de MAVs intracranianas únicas. As características basais das MAVs destes pacientes foram comparadas entre os casos que tiveram apresentação hemorrágica e os casos com apresentação não hemorrágica (YANG et al., 2015). Dos 194 pacientes portadores de MAVs no estudo, 66 (34%) apresentaram hemorragia. Em análise univariada, o aumento do tamanho MAV foi associado a uma diminuição significativa nas probabilidades de apresentação hemorrágica (OR = 0,60; IC 95%: 0,45 - 0,77; $p < 0,01$), com uma redução de 0,09 no *odds ratio* (OR) para cada 1cm de aumento no tamanho da MAV (YANG et al., 2015). Análise multivariada revelou que o tamanho pequeno das MAVs foi fator associado à apresentação hemorrágica, com redução de 0,35 no OR para o risco hemorrágico a cada 1cm de aumento no tamanho da MAV (OR = 0,65; IC 95%: 0,48 - 0,86; $p < 0,01$). O estudo confirmou observações prévias de que o tamanho está associado à apresentação hemorrágica (YANG et al., 2015).

Ellis et al. (2013) analisaram características clínicas e radiológicas de 135 pacientes pediátricos portadores de MAVs, concluindo que lesões com menor tamanho (< 3cm) foram associadas à apresentação hemorrágica. Ding et al. (2017a) realizaram estudo de coorte retrospectivo, objetivando avaliar a incidência e determinar preditores de apresentação hemorrágica de MAVs pediátricas. As MAVs de menor volume (OR: 1,1; $p < 0,001$) foram significativamente associadas à apresentação hemorrágica na análise logística multivariada (DING et al., 2017a).

Fok et al. (2015) realizaram estudo retrospectivo, buscando identificar fatores angiográficos específicos associados à apresentação hemorrágica de MAVs cerebrais. Avaliaram-se pacientes pediátricos (idade ≤ 18 anos) originados de 4 centros de neurocirurgia em Hong Kong, submetidos a angiografia cerebral por catéter pré-tratamento entre 2005 e 2013. Um total de 67 crianças e adolescentes portando MAVs (idade média de 12 anos) foram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, baseados na apresentação inicial: MAVs hemorrágicas, contando com 52 indivíduos (78%); MAVs não hemorrágicas, com 15 indivíduos (22%). Em análise multivariada, MAVs de pequeno tamanho (< 3cm) e de morfologia nidal difusa foram identificadas como fatores de risco independentes para apresentação hemorrágica (FOK et al., 2015).

O estudo de Sahlein et al. (2014) examinou características angioarquiteturais das MAVs e a associação delas com apresentação hemorrágica, analisando retrospectivamente MAVs embolizadas em centro referência no período 10 anos. Do total de 122 MAVs, 54 (44%) sofreram hemorragia. Em relação ao tamanho, 35 MAVs (29%) eram pequenas (< 3cm). No grupo de MAVs com apresentação hemorrágica, 24 lesões (44%) eram pequenas e no grupo sem hemorragia 11 MAVs (16%) eram de tamanho pequeno. Assim, as MAVs pequenas (< 3cm) foram estatisticamente associadas à hemorragia ($p = 0,001$) (SAHLEIN et al., 2014).

A seu turno, o estudo de Tong et al. (2015) descreveu a experiência da instituição onde atuam no tratamento de MAVs em idosos, através de revisão retrospectiva. De um total de 2.790 pacientes com MAVs na base de dados dos autores, 98 (3,5%) tinham mais de 60 anos na apresentação clínica de suas lesões. Deste total de idosos abrigoando MAVs, 48% se apresentaram com hemorragia. Entre os fatores de risco para hemorragia inicial na apresentação, as MAVs pequenas (< 3cm) estiveram incluídas (TONG et al., 2015).

Santos et al. (2009) correlacionaram a angioarquitetura de MAVs encefálicas com a sua apresentação clínica, havendo estudado 170 pacientes portadores de MAVs. A principal forma de apresentação clínica inicial das MAVs foi hemorragia, que ocorreu em 89 (52%) dos pacientes. Os referidos autores concluíram que, em análise multivariada, as MAVs que apresentaram tamanho pequeno de *nidus* foram independentemente associadas à apresentação hemorrágica (OR: 5,57; IC 95%: 1,55 - 20,00; $p = 0,008$).

Ma et al. (2015) analisaram características das MAVs para avaliar o risco de hemorragia em crianças portadoras destas lesões. Os autores avaliaram 108 casos de MAVs pediátricas, e 66 deles (61,1%) se apresentaram com hemorragia inicial. Em análise multivariada, o tamanho do *nidus* (OR: 0,965; IC 95%: 0,941 - 0,989; $p = 0,005$) foi um preditor independente de apresentação hemorrágica em MAVs, sendo que o tamanho menor do *nidus* da lesão foi fator de risco hemorrágico inicial, ao passo que o tamanho maior do *nidus* foi um fator protetor (MA et al., 2015).

No estudo de Alexander et al. (2015), o tamanho da MAV (cm) (OR: 0,85; IC 95%: 0,74 - 0,98; $p < 0,025$) foi inversamente relacionado à apresentação hemorrágica. Estes autores relataram que múltiplas séries demonstraram serem as MAVs menores (pequenas) mais propensas a sangrar. No entanto, MAVs pequenas também têm tendência a possuir menos veias de drenagem, aspecto que igualmente apresenta maior associação com risco hemorrágico. O tamanho das MAVs persistiu como um preditor significativo de HIC na análise multivariada, embora em menor grau do que a via de drenagem venosa simples (única) ou a drenagem venosa profunda (ALEXANDER et al., 2015).

Young et al. (2015) realizaram análise retrospectiva de 142 MAVs intracranianas encaminhadas para um único centro em lapso temporal de 7 anos, tendo revisado a apresentação clínica, as características patológicas e os resultados do tratamento destas lesões. Os encaminhamentos do setor de emergência foram responsáveis por 87% da coorte de pacientes, com as apresentações mais frequentes sendo dores de cabeça e/ou hemorragia. Adicionalmente, como a maioria das MAVs avaliadas (74%) tiveram tamanho pequeno ($< 3\text{cm}$), Young et al. (2015) relataram ser possível concluir que um tamanho menor de *nidus* é mais comumente associado a um risco aumentado de hemorragia.

As MAVs de menor tamanho nidal têm demonstrado apresentarem altas pressões no interior do *nidus*, o que pode estar relacionado a um risco aumentado

de hemorragia nestas lesões pequenas (DUONG et al., 1998; SPETZLER et al., 1992). Outros autores também relataram que MAVs de tamanho pequeno estavam associadas a um risco aumentado de hemorragia (BROWN; WIEBERS; FORBES, 1990; DA COSTA et al., 2009; GEIBPRASERT et al., 2010; HARTMANN et al., 2002; HOFMEISTER et al., 2000; KUBALEK et al., 2003; LV et al., 2011; PEKMEZCI et al., 2016; STAPF et al., 2006a).

Um estudo realizado no México propôs um novo sistema de classificação que considera fatores hemodinâmicos e anatômicos para fazer uma estimativa do risco de hemorragia em pacientes diagnosticados com MAVs (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017). A partir de um total de 639 pacientes portadores de MAVs cerebrais retrospectivamente analisados, 388 (60%) deles apresentaram MAVs não rotas e 251 (40%) deles tiveram MAVs rotas. O novo escore de classificação (de 1 a 4 pontos) para o risco de ruptura de MAVs, proposto por Padilla-Vazquez et al. (2017), utiliza 3 variáveis: velocidade média (V_m) da artéria nutridora da MAV, tamanho do *nidus* da malformação e tipo de drenagem venosa da lesão. Foram inicialmente analisados os *odds ratios* para a ocorrência de sangramento em faixas estratificadas de V_m nas artérias nutridoras aferentes e de tamanho do *nidus* (cm), a fim de obter os maiores valores de estimativa de risco (ORs) relacionados às MAVs rotas. A influência das variáveis velocidade média (V_m) das artérias nutridoras, tamanho do *nidus* da MAV e tipo de drenagem venosa na probabilidade de ocorrer hemorragia, foi considerada significativa ($p = 0,0001$) (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

Desta forma, Padilla-Vazquez et al. (2017) escolheram um modelo dicotômico para compor a sua regressão logística, incluindo as seguintes categorias de tamanho do *nidus*: $> 3\text{cm}$ ou $< 3\text{cm}$. A avaliação da variável de tamanho das MAVs demonstrou que lesões com *nidus* $< 3\text{cm}$ apresentaram risco de hemorragia maior (OR = 4,15) em comparação a um *nidus* $\geq 3\text{cm}$ (OR = 0,55). A interpretação dos dados obtidos pelos autores permite inferir que, em relação ao fator tamanho, no grupo de MAVs pequenas ($< 3\text{cm}$), a maioria das lesões (233/433) tiveram ruptura e apresentaram hemorragia prévia; no grupo de MAVs grandes ($> 3\text{cm}$), a maioria das lesões (165/206) não tiveram ruptura e hemorragia (não rotas), o que conferiu, segundo os resultados fornecidos, um fator protetor ($p = 0,0001$; OR = 0,213) à variável de tamanho maior (grande), em relação ao risco de sangramento (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017). O raciocínio inverso poderia igualmente ser feito em relação ao fator tamanho pequeno e risco hemorrágico.

Entretanto, este trabalho de Padilla-Vazquez et al. (2017) tem limitações comuns a estudos retrospectivos, além de ter incluído na sua análise uma mistura de MAVs rotas e não rotas. De acordo com os mencionados autores, não é possível generalizar o risco de ruptura obtido, conferindo uma limitação ao modelo proposto, comum a muitas escalas de classificação de MAVs. Os pesquisadores em foco ressaltaram que serão necessários estudos futuros com modelos preditivos mais sofisticados para confirmar e analisar de forma mais aprofundada essas variáveis escolhidas para explicar o risco de ruptura das MAVs.

De acordo com Alen et al. (2013) as malformações microarteriovenosas (microMAVs) são um subgrupo raro de MAVs cerebrais caracterizados por um *nidus* menor que 1cm. Estes autores revisaram os estudos de angiografia realizados em sua instituição desde 2000, objetivando avaliar as características dessas lesões, e encontraram 28 pacientes que apresentavam lesões desse tipo (com diâmetro de *nidus* menor que 1cm ou sem um *nidus* claramente identificável, mas com uma veia de drenagem precoce). Todos os pacientes, exceto dois, apresentaram HIC, sendo que 12 pacientes apresentaram déficit focal. Alen et al. (2013) concluíram que pacientes portadores de microMAVs geralmente apresentam grandes hemorragias intracranianas e déficits neurológicos. Conforme referido por Cai et al. (2016), as microMAVs são consideradas adormecidas (dormentes) e com possibilidade de apresentarem nova hemorragia com alta morbimortalidade (CAI et al., 2016).

A questão da possível relação entre o tamanho do *nidus* e a extensão do hematoma parenquimatoso associado à ruptura de uma MAV não está exatamente definida (STURIALE et al., 2013). Entretanto, conforme Spetzler et al. (1992), o tamanho do hematoma intracraniano em casos de ruptura, parece estar inversamente relacionado ao tamanho da MAV.

É igualmente importante considerar se o tamanho das MAVs pode ter relação com o risco de ocorrência de evento hemorrágico subsequente (futuro), durante o seguimento (*follow-up*) destas malformações. Graf, Perret e Torner (1983) relataram 14 eventos de hemorragia no seguimento de 71 casos de MAVs não rotas, identificando maior ocorrência de hemorragias em MAVs pequenas, comparadas com as de tamanho grande. Neste estudo, a ocorrência de hemorragia em MAVs grandes foi de 0% em 1 ano, de 10% em 5 anos e de 34% após 10 anos. Em MAVs pequenas, a ocorrência hemorrágica foi de 10% no primeiro ano e de 52% no quinto.

Em contrapartida, outras análises científicas historicamente revisaram estas questões, não encontrando relação entre tamanho da MAV e evento hemorrágico inicial, além de sugerirem que a relação entre o tamanho e o risco hemorrágico não existiria, embora estes estudos possam ser criticados pela seleção dos pacientes e pelo pequeno número de casos (MARKS et al., 1990; MPOTSARIS et al., 2010; POLLOCK et al., 1996; RUTLEDGE et al., 2014; TURJMAN et al., 1995). Pan et al. (2013) afirmaram ser discutível se o risco de hemorragia está relacionado ao tamanho da MAV. Estes autores realizaram estudo que visou a identificar características angioarquitetônicas associadas a evento hemorrágico inicial em MAVs supratentoriais, cabendo observar que seus resultados não demonstraram correlação significativa entre o tamanho da MAV e a apresentação hemorrágica (PAN et al., 2013).

Outros estudos prévios também não demonstraram qualquer associação do tamanho das MAVs com risco subsequente de hemorragia (BROWN JR. et al., 1988; CRAWFORD et al., 1986; FULTS; KELLY, 1984; LAAKSO et al., 2011). Enquanto isso, grupos diversos igualmente não encontraram um valor preditivo de risco de hemorragia para o fator tamanho (HALIM et al., 2004; MAST et al., 1997). O já citado estudo conduzido por Graf, Perret e Torner (1983), aliás um dos primeiros a incluir o tamanho como possível fator de risco, sugeriu que as MAVs menores (pequenas) aumentavam o risco de hemorragia inicial. Porém, quando foram analisadas apenas MAVs rotas (com ruptura prévia), nenhuma relação significativa entre o tamanho e o risco de hemorragia subsequente (futura) foi identificada (GRAF; PERRET; TORNER, 1983).

Fults e Kelly (1984) não encontraram relação entre o tamanho das MAVs e a ocorrência de sangramento. Todavia, ressalta-se que esse estudo misturou as taxas de sangramento inicial das MAVs com as da história natural (sangramento futuro). Mast et al. (1997) analisaram diferentes fatores de risco em grupo de 281 pacientes com MAVs, não encontrando nenhuma relação entre tamanho e hemorragia. Porém, assim como no estudo supracitado, os autores utilizaram as hemorragias iniciais (apresentação) em conjunto com as da história natural (subsequentes). Embora Brown Jr. et al. (1996) não tenham encontrado relação estatisticamente significativa entre tamanho do *nidus* e hemorragia, as taxas de hemorragia reportadas foram maiores para lesões de tamanhos médio e grande.

Stefani (2001) contraria a crença de muitos neurocirurgiões de que as MAVs pequenas se apresentam mais com hemorragia (justamente por serem pequenas e não tendentes a causar outra sintomatologia). Stefani et al. (2002a) reportaram que, em contraste com relatórios anteriores, na sua pesquisa o tamanho da MAV não foi associado a hemorragia na apresentação inicial. Esses dados, segundo Kim et al. (2007, 2014), mostraram que o tamanho da MAV não foi associado com HIC subsequente em modelos multivariáveis.

Diferentes fatores angioarquiteturais parecem aumentar o risco de sangramento, porém, a questão relativa à possibilidade de MAVs de menor tamanho realmente resultarem em maior risco de sangramento ainda está sujeita a controvérsia (KRETSCHMER; HEROS, 2011). O grupo de Ma et al. (2017a) analisou várias características angioarquitetônicas de MAVs cerebrais não tratadas em crianças, para prever o risco de hemorragia durante o seguimento destas lesões. Os autores compararam as características dos pacientes cujas MAVs tiveram uma apresentação hemorrágica com os pacientes cujas MAVs foram não rotas na apresentação, não encontrando associação do tamanho das MAVs pediátricas com o risco de apresentação hemorrágica e o risco subsequente de hemorragia (MA et al., 2017a).

De acordo com a revisão realizada por Morgan et al. (2017), embora os tamanhos menores e maiores tenham sido apontados como fatores de aumento do risco de hemorragia subsequente em MAVs, nem a meta-análise realizada por Gross e Du (2013), nem as coortes combinadas do estudo MARS (KIM et al., 2014) encontraram associação do tamanho com o risco crescente de hemorragia devido às MAVs cerebrais. Desta forma, na opinião de Morgan et al. (2017), seria improvável que o tamanho venha a ser importante em relação ao risco de hemorragia subsequente em MAVs.

Por outro lado, de acordo com Laakso e Hernesniemi (2012), o tamanho da MAV é um caso particularmente interessante em relação ao risco de ruptura. Outros estudos também relataram que MAVs de tamanho pequeno (< 3cm) estão associadas a um risco aumentado de apresentação hemorrágica (BROWN JR. et al., 1988; LAAKSO et al., 2011; LANGER et al., 1998; SPETZLER et al., 1992; STAPF et al., 2006a; YAMADA et al., 2007), enquanto que as MAVs de maior tamanho (> 5cm; grandes) têm sido associadas a um maior risco de hemorragia subsequente (futura) (MINE et al., 2000; STEFANI et al., 2002b), o que mostra a discordância existente a

respeito do papel do tamanho no risco hemorrágico. Como mencionado anteriormente, o tamanho pequeno de MAVs é comumente associado à apresentação hemorrágica, o que não significa automaticamente que o tamanho pequeno também seja um preditor de hemorragias futuras no seguimento. De acordo com Laakso e Hernesniemi (2012), o tamanho pequeno de MAVs não previu hemorragia subsequente em nenhum estudo que utilizasse modelos multivariados.

Em concordância com afirmações anteriores, a análise do comportamento e das características das MAVs, incluindo o tamanho, é necessária para demonstrar a associação deste com o risco subsequente de hemorragia (STEFANI et al., 2002a). Corroborando referências previamente descritas, o tamanho grande das MAVs foi considerado um fator de risco para a ruptura e hemorragia subsequente em 4 coortes diferentes (GUIDETTI; DELITALA, 1980; HERNESNIEMI et al., 2008; MINE et al., 2000; STEFANI et al., 2002b).

Parkhutik et al. (2012) analisaram fatores de risco hemorrágicos em pacientes com MAVs rotas e não rotas tratados com radiocirurgia. Neste estudo, a obliteração bem-sucedida da MAV, ausência de hipertensão arterial e um *nidus* de tamanho pequeno reduziram o risco hemorrágico pós-radiocirurgia (PARKHUTIK et al., 2012).

MacDonald et al. (2016) avaliaram pacientes portando 5 aneurismas cerebrais e 3 MAVs cerebrais, que foram submetidos a exame de imagem por RM com técnica de contraste de fase, observando-se que seus resultados de taxa de fluxo volumétrico foram comparados com valores de uma coorte de pacientes saudáveis. A pressão intravascular foi calculada nos aneurismas e no *nidus* de cada MAV. Nos pacientes com MAVs a pressão intranidal teve a tendência de ser mais alta em MAVs de maior tamanho, observando-se uma relação positiva entre o tamanho do *nidus* e a pressão intravascular (MACDONALD et al., 2016).

De acordo com Cognard, Spelle e Pierot (2010), as MAVs de tamanho grande podem se apresentar mais frequentemente de outras formas que não a hemorragia (convulsões, déficits progressivos, cefaleia), o que poderia levar a uma superestimação da taxa de hemorragia de MAVs pequenas. As MAVs de tamanho grande são mais propensas a serem sintomáticas na apresentação, mesmo na ausência de HIC, pois o efeito de massa da lesão pode ter outras manifestações (ABECASSIS et al., 2014). Apesar de variados estudos já terem estabelecido associação entre tamanho pequeno da MAV e evento hemorrágico na apresentação inicial, parece que as MAVs grandes são mais propensas a apresentarem

hemorragia nos anos subsequentes (ABECASSIS et al., 2014). De acordo com Cenzato et al. (2017), as MAVs maiores (de tamanho grande) parecem ter maior risco de hemorragia e são mais propensas a serem sintomáticas.

Os pacientes com MAVs pequenas tendem a experimentar proporcionalmente mais rupturas de suas lesões, não porque o tamanho menor seria um fator de risco em si, mas devido a sua associação com a ruptura prévia (HERNESNIEMI et al., 2008). Hernesniemi et al. (2008) consideraram que este fenômeno pode ter evitado que o efeito preditivo do tamanho grande como fator de risco de ruptura seja visível, a menos que modelos multivariados sejam usados, e demonstraram a diferença entre fatores associados à apresentação hemorrágica e verdadeiros fatores de risco predizendo hemorragia futura.

Do mesmo modo, deve ser considerado o fato de que pacientes com MAVs pequenas não seriam suscetíveis a sofrerem convulsões, déficits focais ou manifestações de efeito de massa, uma vez que lesões pequenas muitas vezes não perturbam fisicamente o córtex cerebral adjacente (ABECASSIS et al., 2014). Pan et al. (2013) relataram que a alta porcentagem de hemorragia associada às MAVs pequenas em estudos já publicados pode ter sido devida ao viés de seleção do paciente, pois é improvável que MAVs pequenas se apresentem com cefaleia, convulsões ou isquemia. O fato de que o tamanho pequeno de MAV prevê a apresentação hemorrágica, mas, de fato, diminui significativamente o risco de hemorragia futura, também sugere que uma proporção significativa de MAVs pequenas não rotas permanecem não detectadas por toda a vida, ou até que ocorra sua ruptura com hemorragia (ABECASSIS et al., 2014; HERNESNIEMI et al., 2008). Assim, um grande número de MAVs pequenas assintomáticas (não rotas) possivelmente não é contabilizado em estudos de história natural (ABECASSIS et al., 2014).

Hernesniemi et al. (2008) realizaram um estudo de acompanhamento a longo prazo numa população de pacientes não selecionados, portadores de MAV não tratadas e admitidos no Hospital Universitário de Helsinque (1942 - 2005). Estes autores relataram que o tamanho grande das MAVs foi um fator de risco independente e consistente para prever sangramento futuro em modelos de análise multivariada. Observaram eles que, de acordo com vários modelos de regressão de Cox, MAVs maiores que 5cm de diâmetro apresentaram um risco relativo de 3 a 3,5 vezes maior em relação às MAVs menores que 2,5cm.

De maneira semelhante, variados grupos relataram que o tamanho grande da MAV é um fator de risco para ruptura e hemorragia (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; MINE et al., 2000, STEFANI et al., 2002b). Em uma revisão sistemática já referida, Abecassis et al. (2014) relataram que MAVs com *nidus* de tamanho pequeno ($\leq 3\text{cm}$) foram associadas a hemorragia na apresentação inicial, mas MAVs com *nidus* de tamanhos grandes ($> 5\text{cm}$) pareceram prever a ocorrência de futuros eventos de hemorragia. Portanto, estes autores afirmaram que um *nidus* de MAV com tamanho grande seria mais preditivo de risco aumentado de hemorragia futura. Mine et al. (2000) mostraram que a taxa de sangramento anual para MAVs grandes foi de 6,4%, enquanto que para lesões pequenas e médias essa taxa foi de 2,3% (essas taxas mantiveram-se durante 5 anos). Após 20 anos, o risco caiu para 3,9% para lesões grandes e 1,6% para as pequenas e médias (MINE et al., 2000).

As MAVs de graus IV e V (de Spetzler-Martin) e com grande tamanho nidal podem ter maior taxa prospectiva de hemorragia (JAYARAMAN et al., 2007; STEFANI et al., 2002b), embora isso tenha sido debatido e não confirmado (HAN; PONCE; SPETZLER, 2003; LAAKSO et al., 2011). Tasic et al. (2011) estudaram série de 39 pacientes portadores de MAVs não tratadas, e avaliaram o significado dos fatores de risco individuais que poderiam estar relacionados à ocorrência de novas hemorragias cerebrais (subsequentes) em pacientes cuja lesão se apresentou previamente com hemorragia. O tamanho da MAV e escore de Spetzler-Martin não mostraram diferenças significativas na distribuição dos achados entre os pacientes sem hemorragias futuras e aqueles com hemorragias futuras (recorrentes), porém, o número médio de episódios anuais de hemorragia foi consideravelmente mais elevado em MAVs com tamanho de 2,5cm ou maior ($p < 0,01$) (TASIC et al., 2011).

Stefani et al. (2002b) realizaram estudo de coorte prospectivo, acompanhando pacientes com MAVs e avaliando as características destas lesões no momento do diagnóstico, visando a correlacioná-las ao risco de hemorragia. Os autores concluíram que, durante o acompanhamento, MAVs de localização profunda e de tamanhos grandes ($> 3\text{cm}$) foram os fatores mais importantes e significativos associados a um maior risco para eventos hemorrágicos futuros (subsequentes). Em análise multivariada, as MAVs grandes ($> 3\text{cm}$) foram 2,5 vezes mais propensas a apresentarem novos (futuros) eventos hemorrágicos (OR = 2,5; IC 95%: 1,41 - 4,35; $p < 0,0001$), sendo o tamanho da MAV considerado fator de risco independente para ocorrência de hemorragia. Relataram, ainda, que localização profunda e tamanho

grande das MAVs são fatores diferentes dos já encontrados e associados ao risco de apresentação hemorrágica inicial, na mesma população estudada. Esse achado enfatiza a importância de distinguir entre apresentação inicial e história natural das MAVs quando se tomam decisões terapêuticas, uma vez que as duas não necessariamente coincidem (STEFANI et al., 2002b).

Embora algumas características das MAVs, como o tamanho pequeno, sejam, sem dúvida, mais comuns em lesões que se apresentam com hemorragia, é importante notar que os fatores associados à apresentação hemorrágica não são necessariamente os mesmos fatores de risco independentes que preveem a ruptura futura da MAV (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). O tamanho pequeno da MAV, por exemplo, é encontrado consistentemente associado com apresentação hemorrágica, enquanto que o tamanho grande de MAV parece aumentar o risco de hemorragia durante o seguimento após o diagnóstico inicial (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). Isto ocorre provavelmente devido ao fato de que MAVs pequenas não são facilmente diagnosticadas, a menos que sangrem, enquanto as MAVs grandes podem causar uma variedade de sintomas que levam ao diagnóstico antes de se romperem. Essa aparente discrepância também sugere que uma proporção significativa de MAVs pequenas e não rotas permanecem não diagnosticadas durante toda a vida dos indivíduos (LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012).

Pesquisas buscando uma correlação entre o tamanho da MAV e o risco hemorrágico no seguimento são valiosas para prever o comportamento (história natural) dessas lesões e guiar o seu tratamento (STEFANI et al., 2002b). Os resultados obtidos por Stefani et al. (2002b) discordam de pesquisadores que acreditam que as MAVs pequenas é que seriam as mais propensas a apresentar hemorragia, enquanto as MAVs grandes teriam um comportamento mais "benigno". Embora as MAVs pequenas possam tender a apresentar hemorragia simplesmente porque são menos propensas a causar outros sintomas (tais como convulsões), em relação às MAVs grandes as lesões pequenas não necessariamente se comportam de maneira mais perigosa no seguimento (STEFANI et al., 2002b).

Estes mesmos autores acima afirmaram que, se pacientes com MAVs pequenas chegam ao tratamento curativo com mais frequência e rapidez do que pacientes com MAVs grandes, os primeiros contribuirão com menos informações de *follow-up*, introduzindo um potencial viés. Assim, o estudo ideal seria o seguimento prospectivo de MAVs não tratadas e não rotas, conhecendo a sua angioarquitetura e

o tamanho da lesão, demais de observar temporalmente a ocorrência de novas hemorragias a partir da apresentação clínica (STEFANI et al., 2002b).

O quadro 2, situado na seção de apêndices deste trabalho, demonstra os resultados de alguns dos principais estudos que analisaram fatores de risco hemorrágico das MAVs e sua relação com a história natural da lesão, incluindo o tamanho como um fator de risco.

14 Outros Fatores Relacionados às MAVs e Associados ao Risco de Hemorragia

Vários outros fatores arquitetônicos das MAVs também estão associados a um risco aumentado de hemorragia, como por exemplo: localização profunda da MAV (lesão estabelecida profundamente no cérebro, com envolvimento dos gânglios basais, cápsula interna, tálamos ou corpo caloso); localização na fossa posterior (infratentorial); estenose ou ectasia venosas; drenagem venosa profunda; veia de drenagem única; idade avançada; aneurismas associados à MAV ou intranidais (ABECASSIS et al., 2014; BROWN JR.; WIEBERS; FORBES, 1990; DA COSTA et al., 2009; FLEETWOOD et al., 2003; GEIBPRASERT et al., 2010; HARTMANN et al., 2002; HERNESNIEMI et al., 2008; HOFMEISTER et al., 2000; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; LV et al., 2011; NATAF et al., 1997; PEKMEZCI et al., 2016; SAHLEIN et al., 2014; STAPF et al., 2006a; STEFANI et al., 2002a). Estes achados também foram relatados por outros autores (FULTS; KELLY, 1984; MINE et al., 2000; YAMADA et al., 2007).

14.1 Fatores Demográficos

Kim et al. (2014) realizaram estudo de meta-análise e confirmaram uma associação que poucos estudos menores foram capazes de detectar no passado, ou seja, de que a idade crescente é um fator de risco independente e significativo para HIC (HR = 1,3 por década; IC 95%: 1,2 - 1,5). Sexo feminino (HR = 1,5; IC 95%: 0,96 - 2,3) e drenagem venosa profunda exclusiva (HR = 1,6; IC 95%: 0,95 - 2,7) foram, no referido estudo, preditores de hemorragia com tamanhos de efeito clinicamente importantes, mas não alcançaram significância estatística. O conceito de que a hemorragia em MAVs cerebrais está relacionada a um acúmulo de processos degenerativos devido à hemodinâmica alterada é intuitivamente atraente e apóia a probabilidade da idade como um importante fator de risco para hemorragia subsequente (MORGAN et al., 2017).

Baseado na observação de que a hemorragia na apresentação é mais freqüente entre crianças com MAVs, alguns grupos afirmaram que idade jovem seria um fator de risco para hemorragia subsequente em MAVs (ABECASSIS et al., 2014). Estudo envolvendo mais de mil pacientes portadores de MAVs demonstrou

que, após contabilizar-se o aumento da frequência de hemorragia na apresentação inicial da lesão em crianças, o risco foi efetivamente menor entre os pacientes mais jovens (FULLERTON et al., 2005). Em estudos conduzidos por Crawford et al. (1986) e por Graf, Perret e Torner (1983), o aumento da idade foi identificado como um fator de risco para hemorragia subsequente em MAVs.

Entretanto, a idade crescente não foi considerada um fator de risco significativo para o aumento do risco de hemorragia em MAVs, na meta-análise realizada por Gross e Du (2013). Stapf et al. (2006a) relataram que idade jovem seria um fator de risco para hemorragia em MAVs na análise univariada, achado que não se confirmou na análise multivariada, provavelmente porque a idade mais jovem está associada à hemorragia na apresentação inicial. Um estudo finlandês avaliou pacientes com MAVs e concluiu que o aumento da idade não foi um fator de risco para hemorragia subsequente (HERNESNIEMI et al., 2008).

No estudo de Ma et al. (2015), que analisou várias características das MAVs cerebrais em crianças, os autores identificaram que idade e sexo não foram fatores estatisticamente considerados preditores de apresentação hemorrágica nessas lesões. O mesmo grupo de Ma et al. (2017a) comparou as características de pacientes pediátricos cujas MAVs tiveram uma apresentação hemorrágica com os pacientes cujas MAVs eram não rotas (sem hemorragia) na apresentação. O estudo demonstrou que a idade não foi um fator preditor de apresentação inicial com hemorragia, assim como a análise univariada sugeriu que idade mais jovem ao diagnóstico não foi associada a ocorrência de hemorragia subsequente precoce no seguimento (MA et al., 2017a).

Estudos mais recentes podem ser confundidos pelo viés de seleção do paciente, com tendência ao manejo conservador em pacientes mais velhos, independentemente dos fatores de risco associados que preveem futuras hemorragias, o que torna a ligação entre a idade e o risco de hemorragia difícil de estabelecer (MORGAN et al., 2017). Em estudo de revisão, Morgan et al. (2017) afirmaram que, com a maior probabilidade de se encontrar pacientes idosos portadores de MAVs e aneurismas associados, seria interessante entender se a idade, os aneurismas, ambos ou nenhum dos dois aumentam o risco de hemorragia subsequente em MAVs cerebrais.

Em resumo, Morgan et al. (2017), em revisão recente, afirmaram ser possível supor que o avanço da idade pode aumentar o risco de hemorragia devido às MAVs.

No entanto, esse fato pode não ser um efeito direto e independente da idade e livre da interferência do efeito dos aneurismas associados, já que existe a probabilidade de o risco de surgimento de aneurismas aumentar com o avançar da idade (MORGAN et al., 2017).

Em relação ao sexo, o estudo de Yamada et al. (2007) relatou um risco aumentado de hemorragia subsequente devido à MAV em mulheres. Tong et al. (2016) relataram em seu estudo que o sexo feminino foi associado a apresentação hemorrágica inicial em MAVs cerebrais. Derdeyn et al. (2017) reportaram que o sexo feminino pode aumentar o risco anual de HIC em MAVs rotas (hemorragia prévia). Avaliando MAVs pediátricas, Ding et al. (2017a) identificaram que o sexo feminino foi associado a apresentação hemorrágica em MAVs.

Entretanto, outros estudos não identificaram maior risco de hemorragia em MAVs relacionado ao sexo feminino (CRAWFORD et al., 1986; DA COSTA et al., 2009; HERNESNIEMI et al., 2008; STAPF et al., 2006a). Estudos conduzidos por Gross e Du (2013) e Kim et al. (2014) verificaram a tendência de as mulheres apresentarem maior risco de hemorragia subsequente em MAVs, mas esse risco não foi estatisticamente significativo. O trabalho de Padilla-Vazquez et al. (2017) analisou 639 pacientes portadores de MAVs rotas e não rotas, objetivando propor novo sistema de classificação que faça estimativa do risco de hemorragia em MAVs. Neste estudo, após análise estatística, a influência do sexo nas chances de sangramento foi descartada (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

Conforme Morgan et al. (2017), não há base hipotética para explicar como o sexo influenciaria o aumento do risco hemorrágico em MAVs. Segundo os autores, fatores de confusão, como maior risco de aneurisma em mulheres (a investigação de aneurisma identificaria a MAV simultânea) e a possível maior proporção de pacientes idosos investigados (com maior risco de hemorragia subsequente em suas MAVs) serem mulheres, podem ser uma explicação para tal associação. Assim, estes autores relataram que o sexo provavelmente não deve ser considerado quando se avalia o risco subsequente de ruptura em MAVs (MORGAN et al. (2017).

Dados sobre o papel da raça/etnia no risco de hemorragia das MAVs são limitados (YANG et al., 2015). Entretanto, o estudo de Kim et al. (2007) relatou a primeira descrição de diferenças raciais/étnicas em MAVs, tendo os pacientes hispânicos um risco aumentado de HIC subsequente em comparação com brancos. Este risco aumentado em etnia hispânica foi um fator independente de HIC no curso

natural não tratado de MAVs cerebrais, na ampla coorte multiétnica avaliada. Yang et al. (2015) realizaram estudo buscando avaliar a importância da raça/etnia como um fator clínico associado à apresentação hemorrágica das MAVs cerebrais, além das características angiográficas previamente relatadas. O estudo observou que a população não branca apresentou chance maior de se apresentar com hemorragia em comparação com a população branca (YANG et al., 2015).

14.2 Anatomia Arterial e Aneurismas

Stapf et al. (2000) avaliaram o risco relativo de apresentação hemorrágica em MAVs cerebrais localizadas em territórios de fronteira arterial, analisando 464 pacientes prospectivamente incluídos no banco de dados de MAVs de Nova York. A localização da MAV cerebral em território de fronteira arterial foi codificada como positiva quando a lesão foi suprida por ramos de pelo menos duas das maiores artérias do polígono de Willis (artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores). A frequência de HIC incidente (inicial, na apresentação) foi significativamente menor em MAVs localizadas em territórios da fronteira arterial (27%; n = 61), em relação às MAVs encontradas em locais fora das zonas de fronteira (60%; n = 144; $p < 0,001$). Esta diferença se manteve significativa em análise multivariada controlada para fatores como idade, sexo, tamanho da MAV, drenagem venosa profunda e presença de aneurismas associados (OR: 0,4; IC 95%: 0,25 - 0,66) (STAPF et al., 2000). Os achados de Stapf et al. (2000) sugeriram que a localização em territórios de fronteira de irrigação arterial cerebral pode ser um fator determinante independente para um menor risco (proteção) de ocorrência de HIC na apresentação inicial das MAVs.

MAVs com tamanhos médio a grande frequentemente recrutam suprimento colateral de uma circulação diferente através de anastomoses piais, aspecto denominado de "alteração angiomatosa" (MARKS et al., 1990). É crítico reconhecer a "alteração angiomatosa" e não confundi-la como sendo um componente nidal, de modo a não superestimar o tamanho do *nidus* para o tratamento cirúrgico ou radiocirúrgico (JAYARAMAN et al., 2012). Esta "alteração angiomatosa" tem sido sugerida como sendo um fator protetor contra a hemorragia em MAVs, visto que possui a localização do *nidus* da lesão em uma zona de fronteira (*borderzone*) de suprimento arterial cerebral (STAPF et al., 2000).

Kubalek et al. (2003) avaliaram a angioarquitetura de MAVs e a sua influência

no risco de HIC. Foram analisados retrospectivamente os dados clínicos e de imagem de 171 pacientes com MAVs. Estes autores concluíram que, além dos fatores bem conhecidos que influenciaram o risco de sangramento em MAVs (tamanho, padrão de drenagem venosa e localização cerebral), outros parâmetros correlacionaram-se a risco aumentado de hemorragia: número de artérias nutridoras ≤ 2 ($p < 0,001$), diâmetro do vaso nutridor principal $\leq 1\text{mm}$ ($p < 0,0001$) e velocidade de fluxo baixa ou média ($p < 0,01$). Isto demonstra a importância de se observar estes outros fatores que também se correlacionam muito bem com o risco hemorrágico (KUBALEK et al., 2003). O estudo de Sahlein et al. (2014) examinou características angioarquiteturais das MAVs e a associação delas com hemorragia, mostrando que MAVs desprovidas de colaterais piais de diferentes distribuições arteriais foram mais propensas a se apresentar com hemorragia ($p = 0,01$).

A anatomia arterial pode estar associada a vários aspectos do risco decorrente da história natural das MAVs (TURJMAN et al., 1995). Santos et al. (2009) correlacionaram a angioarquitetura de 170 MAVs encefálicas com a sua apresentação clínica, verificando que a presença de artéria nutridora única esteve associada à apresentação hemorrágica. A análise da pressão média nas artérias nutridoras, em conjunto com outros fatores de risco das MAVs, indicou que a alta pressão de entrada arterial e a restrição de saída venosa (drenagem venosa profunda exclusiva) são preditores de risco poderosos para apresentação hemorrágica (DUONG et al., 1998; SPETZLER et al., 1992; LO, 1993; CHALOUPKA; VIÑUELA; DUCKWILER, 1993; KADER et al., 1994; MIYASAKA et al., 2000).

A medida da pressão intravascular pode constituir variável a ser utilizada como preditor de risco hemorrágico futuro, pois, como o tamanho do MAV, teoricamente pode ser obtida em todos os pacientes como um valor contínuo, permitindo a efetiva geração de modelos estatísticos (JOINT WRITING GROUP OF THE TECHNOLOGY ASSESSMENT COMMITTEE et al., 2001).

Padilla-Vazquez et al. (2017) realizaram um estudo cujo objetivo foi propor novo sistema de classificação que considera fatores hemodinâmicos e anatômicos para estimar o risco de hemorragia em MAVs cerebrais. Este estudo retrospectivo analisou 639 pacientes diagnosticados com MAVs cerebrais rotas e não rotas, propondo um escore de classificação (de 1 a 4 pontos) para o risco de ruptura de MAVs utilizando de três fatores: velocidade média (V_m) da artéria nutridora da MAV, tamanho do *nidus* e tipo de drenagem venosa. A influência destas três variáveis,

incluindo a velocidade média (V_m) das artérias nutridoras da MAV na probabilidade (chance) de hemorragia, foi considerada significativa ($p = 0,0001$) (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017). Inicialmente, foram analisados os *odds ratios* (ORs) para a ocorrência de sangramento em faixas estratificadas de V_m (cm/s) nas artérias nutridoras aferentes. O objetivo foi obter os maiores valores de estimativa de risco (ORs) relacionados às MAVs rotas. Foi utilizado parâmetro dicotômico para o modelo de regressão, incluindo as categorias de velocidade média das artérias nutridoras: $V_m > 90\text{cm/s}$ ou $V_m < 90\text{cm/s}$. Os pontos de corte (valores limites) das velocidades médias (V_m) das principais artérias nutridoras das MAVs foram obtidos a partir de uma análise prévia realizada pelos autores, na qual foi estimada a razão de chances (*odds ratio*; OR) de sangramento em pacientes com diferentes valores de V_m categóricos (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

De acordo com resultados de Padilla-Vazquez et al. (2017), um valor de $V_m < 90\text{cm/s}$ na principal artéria nutridora da MAV foi considerado fator de risco para hemorragia (OR = 6,5), comparado a um valor de $V_m \geq 90\text{cm/s}$ (OR = 0,51), o qual seria fator protetor. Contudo, os autores ressaltaram as limitações do seu estudo e recomendaram que futuros estudos sejam realizados com modelos preditivos para a confirmação da significância dessas categorias de variáveis em predizer o risco de hemorragia em MAVs cerebrais (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

No estudo de Pan et al. (2013), as características clínicas e angiográficas de 152 pacientes portadores de MAVs supratentoriais originados de uma instituição hospitalar entre 2005 e 2008 foram revisadas retrospectivamente. Todos os 10 pacientes que tiveram MAVs supratentoriais nutridas por artérias perfurantes apresentaram hemorragia inicial, tendo os autores concluído, após análise multivariada, que MAVs supratentoriais com suprimento através de artérias perfurantes mostraram maior risco de apresentação hemorrágica (PAN et al., 2013).

As artérias nutridoras perfurantes percorrem um caminho direto para o *nidus* da MAV através do tecido cerebral, sendo geralmente mais curtas do que as artérias nutridoras terminais adjacentes (PAN et al., 2013). Como as artérias perfurantes geralmente são vasos pequenos, as artérias perfurantes nutridoras de MAVs mostram-se mais severamente dilatadas do que as artérias nutridoras terminais, sendo de se observar que esse alto grau de ectasia pode comprometer a integridade da parede vascular e aumentar o risco de ruptura (PAN et al., 2013).

Os aneurismas e as dilatações vasculares semelhantes a aneurismas podem ser divididos - em relação ao *nidus* da MAV - em extranidais e intranidais (RAMMOS et al., 2016). Muitos autores já relataram que os aneurismas arteriais associados às MAVs têm propensão para ruptura e hemorragia (GRAF; PERRET; TORNER, 1983; MARKS et al., 1990; MEISEL et al., 2000; PEKMEZCI et al., 2016; TURJMAN et al. 1995). Utilizando o mesmo conjunto de pacientes que o estudo de Stefani et al. (2002b), Redekop et al. (1998) encontraram uma incidência de sangramento de 9,8% ao ano em pacientes com MAVs não tratadas e com aneurismas intranidais associados. Aneurismas intranidais foram relatados como sendo fatores significativos para apresentação inicial com hemorragia (MARKS et al., 1990, 1992; TURJMAN et al., 1995). Marks et al. (1992) encontraram a presença de aneurismas intranidais em 15 (12%) de 125 pacientes portadores de MAVs, sendo que todos eles tinham história prévia de hemorragia na apresentação clínica.

Segundo Rammos et al. (2016), o impacto real dos aneurismas intranidais na apresentação hemorrágica das MAVs é difícil de verificar. Adicionalmente, o desenvolvimento de aneurismas associados às MAVs pode estar relacionado a fatores hemodinâmicos (RAMMOS et al., 2016). Estes fatores, por sua vez, podem estar relacionados à presença de *shunt* no *nidus* da MAV, fato suportado pela observação de que a maioria dos aneurismas estão localizados em artérias proximais e hemodinamicamente conectadas ao *nidus* da lesão (aneurismas relacionados ao fluxo e originados de artérias nutridoras das MAVs) (RAMMOS et al., 2016). Os autores ainda relataram que um hipotético esquema de classificação baseado na relação anatômica e fisiopatológica do aneurisma com a respectiva MAV poderia ter valor preditivo para o risco hemorrágico e para o impacto das alterações hemodinâmicas resultantes do tratamento da MAV (RAMMOS et al., 2016).

Stapf et al. (2002b) avaliaram o efeito dos aneurismas arteriais associados (simultâneos) sobre o risco de apresentação hemorrágica nas MAVs. Foram analisados 463 pacientes portadores de MAVs cerebrais. A HIC foi o sintoma de apresentação em 204 (44%) pacientes com MAVs. Os aneurismas arteriais foram encontrados em 117 pacientes (25%) portadores de MAV através da angiografia, sendo que 54 destes tiveram aneurismas de artéria nutridora, 21 tiveram aneurismas intranidais, 18 apresentavam aneurismas não relacionados ao fluxo da MAV e 24 pacientes tiveram mais de um tipo de aneurisma (STAPF et al., 2002b). Os aneurismas arteriais simultâneos foram significativamente mais frequentes em

pacientes com MAVs que se apresentaram com hemorragia (rotas) do que naqueles cujas MAVs tiveram apresentação não hemorrágica (não rotas) ($p < 0,0001$; inclusive em modelo multivariado, controlando outras variáveis). Após análises multivariadas, os aneurismas de artéria nutridora (OR = 2,11; IC 95%: 1,18 - 3,78) tiveram efeito independente sobre a ocorrência de apresentação hemorrágica nas MAVs, mas nenhum efeito significativo foi observado para os aneurismas intranidais ou não relacionados ao fluxo da lesão. O risco atribuível de aneurisma de artéria nutridora para causar apresentação hemorrágica em MAVs foi de 6%. Os achados sugeriram que aneurismas simultâneos originados de artérias nutridoras foram determinantes independentes para o aumento do risco de apresentação hemorrágica em MAVs (STAPF et al., 2002b).

O estudo de Stein et al. (2015) teve como objetivo determinar as características angiográficas e clínicas dos aneurismas associados às MAVs cerebrais, havendo analisado retrospectivamente pacientes portadores de MAVs, com foco especial no tamanho do aneurisma e suas consequências para o tratamento. Somente pacientes acometidos por MAVs supratentoriais e apresentando aneurismas associados, do tipo relacionados ao fluxo das artérias nutridoras da respectiva malformação, foram avaliados (STEIN et al., 2015). Do total de 409 pacientes portadores de MAV supratentorial, 59 pacientes (14%) demonstraram 85 aneurismas associados, do tipo relacionado ao fluxo das artérias nutridoras da MAV. O tamanho médio dos aneurismas associados às MAVs foi de $4,4\text{mm} \pm 3,4\text{mm}$. Entre os pacientes portadores de um único aneurisma associado, o tamanho dos aneurismas que romperam e sangraram diferiu significativamente dos aneurismas não rotos ($6,6\text{mm}$ vs. $4,4\text{mm}$; $p = 0,0046$). Os autores acima concluíram que o tamanho do aneurisma associado a uma MAV cerebral influencia o risco de hemorragia, com os aneurismas de maior tamanho tendo maior tendência à hemorragia. Portanto, o tratamento de aneurismas considerados de tamanhos maiores ($\geq 5\text{mm}$) associados às MAVs deve ser considerado, mesmo que não seja feita uma indicação de tratamento da MAV coexistente (STEIN et al., 2015).

O mesmo grupo de Stein et al. (2016) objetivou determinar as características dos aneurismas associados às MAVs de fossa posterior (infratentoriais) e compará-los com aneurismas acompanhando MAVs supratentoriais. Somente pacientes com aneurismas relacionados ao fluxo originados nas artérias nutridoras das MAVs foram avaliados, sendo excluídos os aneurismas intranidais, venosos ou remotos. De um

total de 485 pacientes com MAVs cerebrais, 76 abrigaram uma MAV infratentorial e, dentre estes, 22 indivíduos apresentaram um total de 35 aneurismas associados (relacionados ao fluxo), sendo 8 aneurismas múltiplos. A hemorragia intracraniana foi encontrada em 18 dos 22 pacientes (82%) com MAVs infratentoriais e aneurismas associados, e, destes, 11 pacientes sofreram ruptura de aneurisma. Em 14 pacientes portadores de um aneurisma único associado à MAV, 8 (oito; 57%) sofreram hemorragia por ruptura do aneurisma. Os autores reportaram que os aneurismas relacionados ao fluxo originados nas artérias nutridoras das MAVs infratentoriais foram maiores em diâmetro do que os aneurismas de mesmo tipo relacionados às MAVs supratentoriais. O tamanho do aneurisma teve influência no risco de hemorragia (diâmetro médio no grupo de aneurismas rotos foi significativamente maior do que no grupo de aneurismas não rotos; $p = 0,038$), o que, juntamente com o elevado número de eventos hemorrágicos nas MAVs de fossa posterior observado, justifica o tratamento (STEIN et al., 2016).

De acordo com Morgan et al. (2016) o risco de hemorragia decorrente de uma MAV aumenta quando está presente um aneurisma intracraniano proximal associado à artéria nutridora da respectiva malformação. Os autores afirmaram que a identificação de fatores relacionados a esses aneurismas intracranianos proximais associados às MAVs pode influenciar a predição de hemorragia decorrentes destas lesões. Assim, os autores citados realizaram estudo prospectivo para identificar fatores específicos das MAVs que pudessem estar relacionados aos aneurismas intracranianos proximais associados às artérias nutridoras. De um total de 753 casos de MAV com acompanhamento por angiografia convencional, 67 deles (9%) apresentaram aneurismas intracranianos proximais. Os fatores relacionados ao aumento da detecção de aneurismas intracranianos proximais associados às MAVs foram a idade mais avançada e suprimento sanguíneo da MAV oriundo da circulação posterior (MORGAN et al., 2016). Estes autores concluíram que os aneurismas intracranianos proximais de artérias nutridoras associados às MAVs parecem se desenvolver com o tempo, fato este evidenciado pela idade mais avançada dos pacientes com as lesões. Os aneurismas intracranianos proximais de artéria nutridora tiveram maior probabilidade de surgir em MAVs supridas pela circulação posterior encefálica, o que pode ter sido devido à diferença no estresse hemodinâmico (MORGAN et al., 2016).

Eliava et al. (2018) estudaram 131 pacientes portadores de MAVs com aneurismas associados e tratados em sua instituição entre 2000 e 2016. Os aneurismas associados às MAVs tratadas teriam um risco aumentado de ruptura com base em estudos hemodinâmicos, os quais demonstraram hipertensão no leito vascular aferente após a exclusão da MAV. Este referido estudo demonstrou que a maioria dos aneurismas associados às MAVs foram localizados distalmente na circulação cerebral, porém, não ocorreu diferença na incidência de hemorragia entre aneurismas situados proximal ou distalmente nesta circulação. Em 10 casos, aneurismas foram encontrados após a remoção da MAV, incluindo a formação "de novo" de 4 aneurismas (recorrência) e 1 caso de regressão do aneurisma pós-tratamento da MAV. O estudo concluiu que a imagem pré-operatória deve ser cuidadosamente examinada para a identificação de aneurismas antes e após o tratamento cirúrgico das MAVs (ELIAVA et al., 2018).

No estudo de D'Aliberti et al. (2015), a partir de uma série inicial de 400 MAVs consecutivamente tratadas, foram selecionados 34 pacientes (8,5%) com 45 aneurismas arteriais ou venosos associados às suas respectivas MAVs. Neste estudo, foi verificada uma incidência de sangramento significativamente diferente entre os aneurismas simultâneos (concorrentes) e não relacionados às MAVs e os aneurismas associados às MAVs relacionados ao fluxo ($p = 0,002$). De acordo com estes autores, o sangramento foi significativamente menos provável no tipo de aneurisma associado à MAV relacionado ao fluxo e de localização remota, em relação aos aneurismas relacionados ao fluxo adjacentes às MAVs e aos aneurismas venosos associados às MAVs ($p = 0,007$).

D'Aliberti et al. (2015) concluíram que a localização do aneurisma foi o único fator de risco verdadeiro para o sangramento, sendo que outros parâmetros não influenciaram a hemorragia. Os autores consideraram, portanto, que o risco de hemorragia dos aneurismas não relacionados às MAVs e dos aneurismas remotos relacionados ao fluxo associados às MAVs é quase o mesmo que qualquer outro aneurisma não roto. Porém, os aneurismas relacionados ao fluxo, adjacentes às MAVs e aneurismas venosos associados a estas lesões, têm potenciais de sangramento significativamente maiores (D'ALIBERTI et al., 2015).

Platz et al. (2014) revisaram retrospectivamente 216 pacientes portadores de MAVs tratados em um centro neurovascular entre 2002 e 2013, e, em 59 deles (27,3%), foi detectado pelo menos um aneurisma associado. A apresentação

hemorrágica ocorreu com maior frequência em pacientes portadores de MAVs com aneurismas associados, em comparação a pacientes com MAVs sem aneurismas (61,0% vs. 43,9% respectivamente; $p = 0,025$). O aneurisma foi a origem da hemorragia na maioria dos casos de MAVs e aneurismas associados, ao passo que a lesão aneurismática associada à hemorragia foi mais frequentemente originada de uma artéria nutridora da MAV. No total, ocorreram 39 episódios de hemorragias relacionadas às MAVs com aneurismas associados: 33 hemorragias ocorreram na apresentação inicial, as quais tiveram sua origem nos aneurismas associados; 6 hemorragias subsequentes ocorreram (3 eventos tiveram como fonte os aneurismas associados e 3 eventos tiveram origem nas MAVs) (PLATZ et al., 2014). Um primeiro episódio hemorrágico e um evento de hemorragia subsequente foram associados à alta mortalidade e morbidade (15,3% e 39%, respectivamente). Assim, é possível ponderar se o próprio aneurisma seria um fator de risco independente para hemorragia no contexto de uma MAV, ou se seria apenas um fenômeno (um efeito ou produto) secundário da hemodinâmica alterada induzida pela MAV e, portanto, apenas o local de ruptura mais comum (PLATZ et al., 2014).

Por outro lado, nos estudos de Stefani et al. (2002a, 2002b) análises multivariadas nos pacientes avaliados não demonstraram qualquer relação significativa de aneurismas associados às MAVs com apresentação hemorrágica ou com risco de hemorragia subsequente, respectivamente. No estudo retrospectivo de Kubalek et al. (2003), os aneurismas arteriais associados às artérias nutridoras da MAV não alteraram a taxa de sangramento. Na análise de Santos et al. (2009) não houve correlação significativa entre aneurisma associado à MAV e hemorragia.

No estudo de Ma et al. (2015), que analisou várias características das MAVs cerebrais em crianças, os aneurismas associados não foram fatores preditores de apresentação hemorrágica em MAVs pediátricas. Outro estudo do mesmo grupo de Ma et al. (2017a) comparou as características de pacientes pediátricos cujas MAVs tiveram uma apresentação hemorrágica com pacientes em que as respectivas MAVs foram não rotas (sem hemorragia) na apresentação. O estudo concluiu que os aneurismas associados às MAVs não foram preditores de apresentação hemorrágica nos 110 pacientes pediátricos avaliados. Estes autores também compararam as características dos pacientes pediátricos que sofreram ruptura de suas MAVs durante o período de seguimento, com os pacientes cujas MAVs

permaneceram livres de ruptura. Nesta análise, o aneurisma associado não afetou o risco de ruptura subsequente (MA et al., 2017a).

Esses e outros resultados, segundo Morgan et al. (2017), levaram a perquirir se a associação entre os aneurismas (especialmente os de localização proximal) e o risco aumentado de hemorragia em MAVs cerebrais seria real. Em resumo, no que diz respeito aos aneurismas associados às MAVs, Morgan et al. (2017) afirmaram ser razoável sugerir que podem gerar risco de hemorragia. No entanto, esses autores ressaltaram que a magnitude deste efeito não é quantificável, embora seja provável que o efeito seja menor do que o risco associado a hemorragia prévia e pode não ser tão grande como inicialmente proposto. Mais estudos sobre aneurismas associados ajudarão a elucidar a sua relação com hemorragia em MAVs (PAN et al., 2013).

14.3 Anatomia Venosa

Pesquisadores relataram que anormalidades na drenagem venosa das MAVs estão associadas a eventos hemorrágicos (DUONG et al., 1998; GROEN; VAN ALPHEN, 1992; HÖLLERHAGE, 1992; KADER et al., 1994; MANSMANN et al., 2000; MARKS et al., 1990; MIYASAKA et al., 1992, 1994, 2000; NATAF et al., 1997; POLLOCK et al., 1996; STEIN; KADER, 1992). Isto mostra que as características venosas das MAVs têm sido muito avaliadas e implicadas na hemorragia destas lesões (JAYARAMAN et al., 2012). Porém, o papel da anatomia venosa e sua relação com a hemorragia em MAVs não é completamente compreendido (ALEXANDER et al., 2015).

Fleetwood et al. (2003) relataram que pacientes portadores de MAVs cerebrais com drenagem venosa profunda têm maior risco de hemorragia. Ellis et al. (2013) analisaram pacientes pediátricos com MAVs e verificaram que drenagem venosa exclusivamente profunda foi associada à apresentação hemorrágica inicial. Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico conduzido por Ding et al. (2017a) avaliou a incidência e preditores de apresentação hemorrágica de MAVs em pacientes pediátricos. Drenagem venosa profunda (OR: 3,2; $p < 0,001$), a qual foi o preditor independente mais forte, e sexo feminino (OR: 1,7; $p = 0,042$) foram significativamente associados à apresentação hemorrágica na análise multivariada (DING et al., 2017a).

O estudo de Alexander et al. (2015) examinou a associação entre as características venosas das MAVs e a apresentação com HIC. Os autores concluíram que fatores venosos, como drenagem venosa exclusivamente profunda e veia de drenagem única, parecem influenciar a probabilidade de que MAVs se apresentem com hemorragia inicial. Os estudos de Alexander et al. (2015) e Kubalek et al. (2003) apoiaram relatos prévios de que drenagem venosa exclusivamente profunda nas MAVs está mais comumente associada a hemorragia do que a drenagem venosa exclusivamente superficial ou drenagem venosa mista (superficial e profunda). Langer et al. (1998) também propuseram que a drenagem venosa profunda é fator frequentemente presente em MAVs que sangraram.

Igualmente, a associação entre drenagem venosa profunda e maior incidência de apresentação hemorrágica foi relatada por vários outros estudos (KADER et al., 1994; MARKS et al., 1990; MIYASAKA et al., 1992; TURJMAN et al., 1995; WILINSKY et al., 1988), ao mesmo tempo que relação contrária foi verificada em casos onde há drenagem venosa superficial (STEFANI, 2001). No estudo de Tong et al. (2015), onde todas as MAVs cerebrais em pacientes idosos tratados na instituição dos autores entre 1990 e 2012 foram incluídas, a drenagem venosa exclusivamente profunda figurou como um dos fatores de risco para hemorragia inicial na apresentação.

Em série composta por 39 pacientes portadores de MAVs não tratadas, Tasic et al. (2011) avaliaram o significado dos fatores de risco individuais que causaram a ocorrência de novas hemorragias cerebrais (subsequentes) em pacientes cuja lesão se apresentou previamente rota (com hemorragia). Nos pacientes que não sofreram novos episódios de hemorragia, as MAVs com drenagem venosa profunda predominaram (80%), sendo que, nos pacientes que apresentaram episódios repetidos de hemorragia, predominaram as MAVs com drenagem venosa combinada (58,3%). O tipo combinado de drenagem venosa trouxe alto risco ($p < 0,001$) de ocorrência de novo episódio hemorrágico (ressangramento). Artérias nutridoras combinadas trazendo sangue de diferentes fluxos contribuíram para a gênese do "fenômeno do roubo" ($p < 0,05$), e, em combinação com drenagem venosa profunda, representaram características anatômicas predisponentes à ocorrência de um novo episódio de sangramento (TASIC et al., 2011).

Pan et al. (2013) buscaram identificar características angioarquitetônicas associadas à hemorragia inicial em MAVs supratentoriais. As características clínicas

e angiográficas de 152 pacientes portadores de MAVs supratentoriais, atendidos na instituição hospitalar destes autores (de 2005 a 2008) foram revisadas retrospectivamente. Todos os 10 pacientes que tiveram MAVs supratentoriais com drenagem venosa exclusivamente profunda apresentaram hemorragia inicial. Assim, os autores concluíram que MAVs supratentoriais com drenagem venosa profunda ($p = 0,007$), demonstraram maior risco de apresentação hemorrágica, em análise multivariada (PAN et al., 2013).

O trabalho publicado por Padilla-Vazquez et al. (2017) objetivou desenvolver um sistema de classificação para prever o risco de hemorragia em MAVs. Este estudo retrospectivo analisou 639 MAVs rotas e não rotas. O novo escore de classificação proposto para estimar o risco de ruptura de MAVs utilizou três fatores (variáveis): velocidade média (V_m) da artéria nutridora da MAV, tamanho do *nidus* e tipo de drenagem venosa da lesão. Os autores utilizaram um modelo dicotômico para ser incluído na análise por regressão, contanto com as três variáveis acima, entre elas o tipo de drenagem venosa (conforme os padrões venosos encontrados nas angiografias cerebrais). A influência das variáveis velocidade média (V_m) das artérias nutridoras da MAV, tamanho do *nidus* e tipo de drenagem venosa na probabilidade de hemorragia foi significativa ($p = 0,0001$). A interpretação dos dados obtidos por Padilla-Vazquez et al. (2017) sugere que, em relação ao fator drenagem venosa, em alguns subgrupos o tipo de drenagem venosa superficial ou mista (superficial e profunda) foi fator protetor contra o risco hemorrágico, enquanto que em outros subgrupos o tipo de drenagem venosa profunda foi fator de risco hemorrágico. Porém, mais estudos são necessários para confirmar estes achados com modelos preditivos que quantifiquem tais variáveis escolhidas para explicar o risco de ruptura das MAVs (PADILLA-VAZQUEZ et al., 2017).

Em relação ao fato de a drenagem venosa profunda estar relacionada ao risco de hemorragia em MAVs, Hernesniemi et al. (2008) consideraram que a drenagem venosa exclusivamente profunda poderia aumentar a taxa de ruptura, elevando o gradiente de pressão no *nidus*, em comparação com MAVs de drenagem venosa mais extensa. Corroborando com os argumentos acima, outra explicação para a associação entre drenagem venosa profunda e ocorrência de hemorragia em MAVs seria a de que uma limitação na saída venosa resultaria em um aumento do estresse de cisalhamento laminar da parede vascular, o que levaria a uma resposta da parede venosa, produzindo uma crescente restrição do fluxo de saída venoso

(MORGAN et al., 2017). Isso acabaria por levar a uma pressão aumentada dentro da vasculatura da MAV proximal a esse ponto de restrição (MORGAN et al., 2017).

Em seu artigo de revisão, Morgan et al. (2017) reportaram que drenagem venosa exclusivamente profunda e apresentação hemorrágica em MAVs são altamente correlacionadas, mas consideram esta uma questão complexa. Por exemplo, no estudo de Ma et al. (2015), que analisou características das MAVs pediátricas, a drenagem venosa profunda exclusiva não foi considerada um fator preditor de apresentação hemorrágica dessas lesões. Na já citada revisão, Morgan et al. (2017) afirmaram não ter sido possível concluir que pode haver um efeito da drenagem venosa exclusivamente profunda sobre o risco de hemorragia em MAVs. A título de interpretação alternativa, os autores acima afirmaram que poderia haver um efeito da drenagem venosa exclusivamente profunda sobre o risco de hemorragia em MAVs, mas a magnitude desse efeito não seria quantificável (embora seja provavelmente menor que a magnitude do efeito que a apresentação hemorrágica tem sobre o risco de hemorragia subsequente).

Estudos analisaram a ectasia venosa como possível fator de risco para hemorragia em MAVs, porém não demonstrando associação com eventos hemorrágicos na apresentação inicial (MARKS et al., 1990; SANTOS et al., 2009; TURJMAN et al., 1995; WILLINSKY et al., 1988). Stefani et al. (2002a) relataram que características como ectasia venosa, pequeno número de veias de drenagem e localização profunda foram os fatores mais significativamente associados à hemorragia na apresentação inicial de MAVs. Porém, os autores destacaram que a ectasia venosa muitas vezes só é bem visualizada com cateterização super-seletiva, tornando difícil a aplicação deste achado a toda população portadora de MAV, pois nem todas as MAVs são submetidas a essa investigação (STEFANI et al., 2002a).

O papel da ectasia venosa no risco hemorrágico em MAVs foi examinado anteriormente, com alguns estudos sugerindo que não houve impacto (KUBALEK et al., 2003) e outros sugerindo um papel protetor (MANSMANN et al., 2000). A ectasia venosa foi relatada como estando inversamente relacionada ao risco de hemorragia em MAVs, provavelmente refletindo um mecanismo adaptativo protetor, o qual pode se tornar mais prevalente em pacientes com idade mais avançada (HETTS et al., 2014). Alexander et al. (2015) reportaram que a ectasia venosa está inversamente relacionada à hemorragia cerebral. Esses autores relataram, entretanto, que de

forma semelhante à ectasia, a estenose ou a oclusão de veias de drenagem foram examinadas em estudos prévios, sem um consenso resultante.

O grupo de Ma et al. (2017a) comparou as características dos pacientes pediátricos cujas MAVs tiveram uma apresentação hemorrágica com os pacientes cujas MAVs eram não rotas (sem hemorragia) na apresentação. Tanto a análise univariada quanto a multivariada mostraram que a ausência de ectasia venosa generalizada, a presença de um *shunt* (derivação) arteriovenoso rápido e a presença de drenagem venosa profunda foram fatores preditivos de apresentação hemorrágica em MAVs pediátricas (MA et al., 2017a).

Estes autores também compararam as características dos pacientes pediátricos que sofreram ruptura de suas MAVs durante o período de seguimento com os pacientes cujas MAVs que permaneceram livres de ruptura (MA et al., 2017a). Em análise univariada, a drenagem venosa profunda não afetou o risco de ruptura subsequente no *follow-up*. Foram realizadas análises de regressão multivariada para definir fatores de risco independentes para a ruptura subsequente em MAVs pediátricas, utilizando quatro diferentes modelos estatísticos. Em pelo menos três destes modelos, a ausência de ectasia venosa foi um fator estatisticamente significativo e independente para o risco de ruptura subsequente das MAVs, enquanto que a presença de *shunt* arteriovenoso rápido foi fator independente para risco de ruptura subsequente em dois modelos. Analisados em conjunto, a ausência de ectasia venosa e o *shunt* arteriovenoso rápido relacionado às MAVs foram preditivos de hemorragia subsequente (RR = 7,55), ajustando-se para a história prévia de hemorragia e outros fatores de risco (MA et al., 2017a). O risco anual de ruptura foi de 11,1% nas MAVs que se apresentaram sem ectasia venosa generalizada, mas com *shunt* arteriovenoso rápido. Portanto, os autores consideraram que a ectasia venosa generalizada pode ser um fator protetor para a apresentação hemorrágica e para hemorragia no seguimento, sendo que o risco anual de ruptura em MAVs com ectasia venosa foi menor que 4% (MA et al., 2017a).

Em análise adicional do risco de hemorragia, Ma et al. (2017a) integraram a ectasia venosa e tempo da derivação (*shunt*) arteriovenosa do *nidus* da MAV. O potencial papel protetor da ectasia venosa na redução do risco hemorrágico pareceu estar associado ao tempo de influxo arterial na derivação arteriovenosa anômala. Em casos onde houve uma derivação arteriovenosa rápida, o risco anual de ruptura poderia aumentar de 3,3% em MAVs com ectasia venosa para 11,1% em MAVs sem

ectasia venosa. Porém, em casos onde não houve a presença de uma derivação arteriovenosa rápida, a diferença no risco de ruptura não foi muito importante entre MAVs com e sem a presença de ectasia venosa (0% vs. 4,1%). O tempo da derivação arteriovenosa através do *nidus* da MAV pode ser um parâmetro indireto do equilíbrio entre o influxo arterial e a saída de fluxo venoso (MA et al., 2017a).

Ma et al. (2017a) concluíram que as características angiográficas que indiquem vias de influxo arterial e de saída de fluxo venoso desequilibradas nas MAVs cerebrais podem ser úteis para identificar crianças em maior risco de futuras hemorragias. Em outras palavras, estes autores consideram que um influxo arteriovenoso alto (*shunt* rápido) em conjunto com um desequilíbrio de fluxo de saída venosa (ausência de ectasia venosa generalizada), pode estar associado a um risco aumentado de apresentação hemorrágica das MAVs, podendo prever o risco de ocorrência de hemorragia subsequente nestas lesões (MA et al., 2017a).

Após a observação de que o sangramento venoso foi responsável por alguns dos eventos de hemorragia em MAVs cerebrais, devido à presença de *shunt* com alta pressão, a estenose venosa, bem como outros problemas de congestão venosa, surgiu como fator de risco potencial para hemorragia (NORNES; GRIP, 1980). Considerando a presença de estenose venosa em MAVs, alguns estudos relataram risco aumentado de hemorragia (MARKS et al., 1990; NATAF et al., 1997; STEFANI et al., 2002a; VIÑUELA et al., 1985; WILLINSKY et al., 1988), enquanto outros relatos sugeriram que não houve nenhum efeito independente (KUBALEK et al., 2003; SANTOS et al., 2009).

Miyasaka et al. (1992) seguiram 108 pacientes que apresentaram MAVs supratentoriais, cuja maioria (n = 71) demonstrou hemorragia na apresentação inicial. Foi encontrada uma taxa de hemorragia significativamente maior, do ponto de vista estatístico, entre as MAVs que tiveram drenagem venosa prejudicada (incluindo estenose grave, com redução acima de 50% do calibre vascular ou oclusão de veias de drenagem), embora não tenham sido realizadas análises multivariadas ou cálculo das taxas anuais de hemorragia (MIYASAKA et al., 1992). Viñuela et al. (1985) estudaram série retrospectiva de 53 MAVs profundas. Reportaram que, após a identificação de estenose e/ou oclusão venosa em um grande subconjunto dos pacientes com MAVs, essas alterações poderiam ser responsáveis pelo aumento da hemorragia na apresentação inicial da lesão (41 de 53 pacientes apresentaram hemorragia na apresentação inicial).

No estudo de Mansmann et al. (2000) foi encontrada frequência aumentada de hemorragia na apresentação inicial, associada à presença de estenose venosa em MAVs (análise multivariada). Porém, a estenose venosa não teve implicação no risco hemorrágico subsequente (MANSMANN et al., 2000). A estenose venosa não ofereceu valor preditivo no estudo de Alexander et al. (2015).

Em revisão sobre a história natural de MAVs, já anteriormente citada, Morgan et al. (2017) relataram a hipótese de que anormalidades venosas adquiridas, como a estenose e a ectasia da via de saída venosa, poderiam aumentar a pressão dentro dos vasos proximais da MAV, predispondo à sua ruptura. Porém, segundo Morgan et al. (2017), observações prospectivas de pacientes com estenoses e/ou ectasias venosas em suas MAVs não conseguiram confirmar que tais anormalidades aumentam de forma independente o risco de hemorragia subsequente. A falha em encontrar evidências que apoiem esta associação pode ser devido a um viés de seleção (a favor de tratar MAVs com estas anormalidades venosas) e/ou à natureza dinâmica potencial dessas lesões presumivelmente adquiridas (estenose ou ectasia venosa pode ter uma progressão incerta e variável). De acordo com a hipótese proposta para explicar o risco aumentado de hemorragia subsequente, seria de se esperar uma variedade de impactos sobre esse risco, dependendo da gravidade da estenose e da velocidade com que ela ocorre (MORGAN et al., 2017).

Um fator de confusão identificado na análise da estenose e/ou ectasia da via de saída venosa e o risco hemorrágico é a associação destes fatores com a drenagem venosa exclusivamente profunda (MORGAN et al., 2017), pois foi relatada uma maior probabilidade de que MAVs com drenagem venosa profunda tenham estenose e/ou ectasia venosa associadas (STAPF et al., 2006a). Assim, o impacto do efeito da estenose e/ou ectasia da via de saída venosa pode ser perdido quando outras variáveis estreitamente correlacionadas são incorporadas em uma análise de regressão logística (MORGAN et al., 2017). Por outro lado, Duong et al. (1998) relataram que essa correlação entre as variáveis da anatomia venosa poderia reforçar a hipótese de que o risco de hemorragia em MAVs pode ser aumentado pela presença de lesão adquirida que restringe a drenagem venosa.

Sintetizando a questão da presença de estenose e/ou ectasia da via de saída venosa, há boa base teórica fundamentando uma maior probabilidade de que a restrição na via de saída venosa possa aumentar o risco de hemorragia subsequente em MAVs, sendo este fato suportado por alguns estudos de fatores de

risco (MORGAN et al., 2017). Portanto, a presença de restrição na via de saída venosa (número restrito de veias envolvidas, drenagem venosa exclusivamente profunda, estenose e/ou ectasia venosas) deve ser considerada ao avaliar características angioarquitetônicas das MAVs que possam estimar o risco de hemorragia (MORGAN et al., 2017). É uma hipótese razoável considerar que os pacientes com restrição progressiva na via de saída venosa de suas MAVs tenham um risco aumentado de hemorragia subsequente (MORGAN et al., 2017).

O refluxo venoso é achado menos comum, mas foi sugerido que este fator possa identificar de forma independente as MAVs mais propensas a sangrarem, possivelmente porque o refluxo é um indicador de aumento da pressão venosa (NATAF et al., 1997). Em outro estudo, o refluxo venoso foi inversamente relacionado à hemorragia (análise univariável), sendo que essa associação não persistiu no modelo multivariável, sugerindo interação com outras variáveis (ALEXANDER et al., 2015).

É importante considerar que, embora alguns grupos tenham postulado que o sistema de drenagem venosa da MAV está associado à hemorragia, as análises multivariadas desses estudos prévios não conseguiram estabelecer associação entre anormalidades venosas (incluindo estenose, oclusão, ectasia ou obstrução venosas) e aumento do risco de hemorragia (KUBALEK et al., 2003; LAAKSO et al., 2011; LANGER et al., 1998; MARKS et al., 1990; TURJMAN et al., 1995).

Conforme visto acima, nota-se que as características venosas devem ser consideradas na avaliação das MAVs e do seu curso natural, ajudando a determinar as lesões mais adequadas ao tratamento (ALEXANDER et al., 2015). A correlação entre os níveis de pressão intra-operatória medidos nas artérias nutridoras e nas veias de drenagem das MAVs, com risco de hemorragia decorrente destas lesões, foram discutidos por Miyasaka et al. (1993). O estudo sugeriu que pressões elevadas em uma artéria nutridora e em uma veia de drenagem podem contribuir para o desenvolvimento de hemorragia em MAVs, concordando com outros estudos no fato de que MAVs pequenas e/ou com veia de drenagem única são suscetíveis à hemorragia (MIYASAKA et al., 1992, 1993, 1994; SANTOS et al., 2009). MAVs com menor número de veias de drenagem igualmente apresentaram taxas mais altas de hemorragia em outros estudos, assim como o número de veias de drenagem em MAVs parece estar inversamente relacionado à pressão venosa (ALBERT et al.,

1990; DUONG et al., 1998; KUBALEK et al., 2003; LV et al., 2011; MIYASAKA et al., 1992, 1993, 1994; HÖLLERHAGE, 1992; GROEN; VAN ALPHEN, 1992).

Conforme Pan et al. (2013), a pressão nidal de uma MAV depende principalmente do número e da permeabilidade das veias de drenagem. O sistema venoso profundo consiste em veias convergentes com pouca conexão entre os ramos adjacentes até a sua confluência. Quando uma estenose se desenvolve em veia de drenagem, não há trajetória de saída alternativa do fluxo sanguíneo e a pressão se acumula nas veias de drenagem mais proximais, predispondo a MAV à ruptura e hemorragia (PAN et al., 2013).

O estudo de Sahlein et al. (2014) examinou detalhadamente características angioarquiteturais das MAVs e a associação delas com apresentação hemorrágica, analisando retrospectivamente 122 MAVs embolizadas em centro médico de referência no período 10 anos. Os autores avaliaram o potencial significado fisiológico dos fatores associados à apresentação hemorrágica, tendo constatado que MAVs com veia de drenagem única apresentaram maior probabilidade de hemorragia do que aquelas que possuíam duas ou mais veias de drenagem ($p = 0,004$; OR: 4,4). Após revisão das análises de dados iniciais, Sahlein et al. (2014) propuseram que a associação entre MAVs com veia de drenagem única e apresentação hemorrágica poderia estar relacionada à impedância da via de saída venosa. Nesta hipótese, as MAVs com maior número de veias de drenagem do *nidus* seriam protegidas da hemorragia por possuírem impedância da via de saída venosa mais baixa, enquanto que as MAVs com única veia de drenagem poderiam estar em risco de hemorragia devido à presença de uma impedância da via de saída venosa relativamente maior e limitada (SAHLEIN et al., 2014).

Os mesmos autores (SAHLEIN et al., 2014) realizaram análise para explorar o efeito da estenose venosa no evento de hemorragia em MAVs com veias de drenagem múltiplas. Os pacientes cujas MAVs tiveram duas ou mais veias de drenagem foram mais propensos a se apresentar com hemorragia quando tiveram uma estenose da via de saída venosa (48%) em relação aos pacientes sem estenose da via de saída venosa (24%; $p = 0,022$), com um risco estimado similar ao risco calculado para MAVs com veia de drenagem única (SAHLEIN et al., 2014).

Sahlein et al. (2014) concluíram, no estudo comentado acima, que os pacientes cujas MAVs tiveram múltiplas veias de drenagem e estenose venosa apresentaram uma reversão (e aumento) do risco de apresentação hemorrágica,

similar ao risco das MAVs que portaram única veia de drenagem. Esse achado sugere que a elevação no risco hemorrágico nesses dois cenários acima pode estar associada a aumento da impedância de fluxo de saída venosa do *nidus* das lesões. Por outro lado, aqueles pacientes cujas MAVs demonstraram veias de drenagem múltiplas, porém sem estenose venosa associada, apresentaram uma diminuição na sua associação com apresentação hemorrágica. Além disso, as MAVs com aneurismas associados foram mais propensas a se apresentarem com hemorragia, sendo estas descobertas robustas tanto em modelos univariados quanto multivariados. Os resultados de Sahlein et al. (2014) levaram à elaboração do primeiro modelo fisiológico e internamente consistente de risco individual de hemorragia relacionada a MAV cerebral, onde veia de drenagem única, estenose venosa e aneurismas associados aumentam este risco.

14.4 Localização Intracraniana

Algumas localizações das MAVs foram associadas com maior ocorrência de hemorragia na apresentação inicial, como cerebelo, tronco cerebral, lobo temporal, ínsula, corpo caloso (TONG et al.; 2016; WILLINSKY et al., 1988), além de núcleos da base e ventrículos (LEWIS; TEW JR., 1994; TONG et al.; 2016; TURJMAN et al., 1995). Yang et al. (2015) realizaram estudo buscando avaliar características clínicas e angiográficas como possíveis fatores associados à apresentação hemorrágica de MAVs cerebrais. Estes autores observaram, em análise multivariada, que variáveis como localização lobar não frontal ($p = 0,02$), localização em gânglios da base ($p = 0,01$) ou de localização no tronco encefálico ($p = 0,01$) foram fatores associados à apresentação hemorrágica de MAVs cerebrais. Idade, presença de varizes venosas e hipertensão não demonstraram significância na análise final (YANG et al., 2015).

Alguns autores sugeriram que MAVs situadas em regiões profundas, como nos núcleos da base ou no espaço periventricular ou intraventricular, apresentam maior risco de sangramento (MARKS et al., 1990; MAST et al., 1997; STEFANI et al., 2002a; TURJMANN et al., 1995). Willinsky et al. (1988) concluíram que a hemorragia é mais provável de ocorrer em lesões profundas e em MAVs localizadas na fossa posterior. Na série de MAVs pediátricas estudada por Kondziolka et al. (1992), a mortalidade por hemorragia decorrente de ruptura das malformações dependeu da localização da lesão, sendo que 57% dos pacientes com MAVs

cerebelares morreram de hemorragia, enquanto vieram a óbito apenas 4,5% dos pacientes com uma MAV cerebral hemisférica ($p < 0,0001$).

Ma et al. (2015) identificaram todas as crianças (≤ 18 anos) portadoras de MAVs admitidas em hospital chinês. Do total de 108 casos de MAVs pediátricas, 66 deles (61,1%) se apresentaram com hemorragia. Notavelmente, 65 das 108 MAVs (60,2%) tiveram localização periventricular, e 70,8% destas MAVs periventriculares se apresentaram com HIC. Isto demonstrou maior frequência de MAVs periventriculares em pacientes pediátricos e refletiu que MAVs nesta localização têm maior probabilidade de se apresentarem em idade mais jovem em relação às MAVs de outras localizações. Em contraste, 46,5% das MAVs de localização não periventricular se apresentaram com HIC ($p = 0,011$). Em modelo multivariado, a localização periventricular do *nidus* da MAV (OR: 3,44; IC 95%: 1,32 - 8,92; $p = 0,011$) foi considerada fator preditor independente para o risco de apresentação hemorrágica (MA et al., 2015). O mesmo grupo de Ma et al. (2017a) comparou as características dos pacientes pediátricos cujas MAVs tiveram apresentação hemorrágica com os pacientes cujas MAVs eram não rotas na apresentação. O estudo mostrou que a localização profunda da MAV pediátrica foi altamente preditiva de hemorragia na apresentação inicial (MA et al., 2017a).

Em trabalho do mesmo ano deste mesmo grupo, Ma et al. (2017b) estudaram 134 crianças com MAVs não tratadas, buscando avaliar o resultado clínico após a ruptura das lesões, e identificar características preditoras da ocorrência de hemorragias graves. A localização periventricular, a localização fora do lobo temporal e veia de drenagem longa foram preditores de hemorragia grave em MAVs pediátricas não tratadas. Um nomograma baseado na morfologia da MAV foi formulado para prever o risco individual de hemorragia grave em pacientes pediátricos, o qual teve boa calibração e capacidade discriminativa. Porém, em face das limitações e vieses, diante do fato de que foi encontrada baixa sensibilidade, e de que a acurácia preditiva desse instrumento deve ser melhor avaliada, recomenda-se cautela na utilização da ferramenta (MA et al., 2017b).

Nishino et al. (2017) avaliaram MAVs localizadas na cisterna do ângulo pontocerebelar, havendo relatado que tais lesões podem causar síndromes de compressão neurovascular e HIC. No entanto, os autores destacaram que a fisiopatologia das MAVs localizadas nesta topografia permanece obscura. Ellis et al. (2013) observaram que a localização infratentorial foi independentemente associada

à apresentação hemorrágica em MAVs pediátricas. Fleetwood et al. (2003), avaliaram retrospectivamente uma coorte de 96 pacientes portadores de MAVs situadas em gânglios da base e tálamos, com relação à tendência dessas lesões à ocorrência de hemorragia, no período entre a sua detecção e seu eventual tratamento. Estes autores demonstraram que a taxa de HIC em pacientes abrigando MAVs localizadas nos gânglios da base ou tálamos (9,8% ao ano) foi muito maior do que a taxa de HIC em pacientes que abrigam MAVs situadas em outros locais (2% a 4% ao ano), sendo que o risco de sofrer um déficit neurológico em cada ocorrência de evento hemorrágico foi alto.

Griffiths et al. (1998) revisaram a apresentação, os achados e os resultados de 18 crianças portadoras de MAVs cerebelares, ressaltando que o grupo pediátrico é importante, devido ao desfecho ruim relatado nestes pacientes, apesar das técnicas neurocirúrgicas modernas. Das 18 crianças, 17 apresentaram ruptura de suas MAVs, produzindo HIC. Entre as 17 crianças com MAVs cerebelares rotas, 6 delas morreram dentro de 7 dias do evento agudo de sangramento (*ictus* hemorrágico). Estes autores verificaram ainda que, nos pacientes pediátricos com MAVs cerebelares, a gravidade da apresentação clínica foi diretamente relacionada ao tamanho do hematoma agudo, resultando este num preditor razoável do desfecho (GRIFFITHS et al., 1998). Ding et al. (2017a) realizaram estudo de coorte retrospectivo para determinar os preditores de apresentação hemorrágica de MAVs em pacientes pediátricos. A apresentação hemorrágica foi significativamente mais comum em MAVs pediátricas de localização profunda (gânglios da base, tálamo e tronco encefálico) do que em MAVs corticais (lobos frontal, temporal, parietal e occipital) (76% vs. 62%, $p = 0,006$) (DING et al., 2017a).

Parkhutik et al. (2012) analisaram fatores de risco de hemorragia em pacientes portadores de MAVs rotas e não rotas tratados com radiocirurgia, acompanhados na sua instituição médica desde 1994. A localização do *nidus*, a idade, a presença de veia de drenagem única e a drenagem venosa exclusivamente profunda foram associadas à apresentação hemorrágica na análise univariada. Na análise multivariada, os 3 primeiros fatores mantiveram sua influência na probabilidade de apresentação hemorrágica inicial. Pacientes mais velhos, MAVs em localização cortical ou subcortical e casos com veias de drenagem múltiplas demonstraram menor probabilidade de se apresentarem com sangramento (PARKHUTIK et al., 2012).

Todavia, conforme Santos et al. (2009), a incidência de hemorragia relacionada à localização do *nidus* da MAV é controversa na literatura. Em estudo incluindo 216 casos não tratados de MAVs, Crawford et al. (1986) apontaram as localizações temporais e occipitais como sendo fatores de risco para sangramento inicial e ao longo da história natural da lesão, porém neste trabalho as hemorragias na apresentação inicial das MAVs foram avaliadas misturadas com as hemorragias que ocorreram no seguimento clínico. Estes autores também relataram que a localização cerebral profunda da MAV não influenciou o risco de hemorragia. Igualmente, de acordo com Mohr e Yaghi (2015), a localização parece não ter influência na tendência de hemorragia, crescimento, regressão, complexidade vascular ou tamanho das MAVs cerebrais.

Na análise da história natural em busca de fatores associados a risco de hemorragia futura, estudos variados não demonstraram relação entre localização e risco aumentado de sangramento (BROWN JR. et al., 1988; FORSTER; STEINER; HAKANSON, 1972; LAAKSO et al., 2011). No estudo de Ma et al. (2015), que analisou características de MAVs em crianças, a localização cerebral profunda e a localização infratentorial não foram preditores de apresentação hemorrágica nessas lesões. O mesmo grupo de Ma et al. (2017a) comparou características de pacientes pediátricos cujas MAVs tiveram apresentação hemorrágica com os pacientes cujas MAVs eram não rotas na apresentação, e demonstram que a localização infratentorial não foi preditor de apresentação hemorrágica. Os autores também compararam características de pacientes pediátricos que sofreram ruptura de suas MAVs durante o seguimento, com pacientes cujas MAVs permaneceram sem ruptura. Em análise univariada, a localização profunda e a localização infratentorial não afetaram o risco de ruptura subsequente no *follow-up* (MA et al., 2017a).

O trabalho de Pan et al. (2013) buscou identificar retrospectivamente características angioarquitetônicas associadas a evento hemorrágico inicial em MAVs supratentoriais. De um total de 152 pacientes com MAVs supratentoriais, 70,6% das MAVs de localização profunda se apresentaram com hemorragia e 52,5% das MAVs superficiais se apresentaram com hemorragia. Em análise univariada, houve correlação positiva entre localização profunda das MAVs supratentoriais e apresentação hemorrágica (PAN et al., 2013). Entretanto, contrariando estudos prévios, a localização das MAVs supratentoriais em região cerebral superficial ou profunda não foi associada à apresentação hemorrágica em análise multivariada. A

correlação entre localização profunda da MAV supratentorial e apresentação hemorrágica, na análise univariada, pode ter sido causada pelo envolvimento do suprimento através de artérias perforantes e da drenagem venosa profunda nestas MAVs, causando confundimento (PAN et al., 2013).

14.5 Fatores Diversos

Estudos anteriores que tiveram como foco a apresentação hemorrágica de MAVs cerebrais limitaram em grande parte sua análise às características angiográficas destas lesões vasculares (YANG et al., 2015). Em adição aos fatores de risco tradicionais relacionados à HIC em pacientes com MAV, investigados por diversos grupos (GROSS; DU, 2013; KIM et al., 2014; RUTLEDGE et al., 2014), novos fatores de risco emergiram em anos recentes. A hipertensão é uma característica clínica que mostrou estar associada à hemorragia no momento da apresentação da MAV (LANGER et al., 1998; TONG et al., 2015). Santos et al. (2009) correlacionaram a angioarquitetura das MAVs com a sua apresentação clínica, importando notar, no que se refere às características morfológicas, que a presença de um único compartimento na MAV constituiu-se em fator de risco separado para a hemorragia.

Torné et al. (2015) investigaram a associação de hidrocefalia com MAVs localizadas na fossa posterior, tendo analisado fatores associados ao aumento do risco de apresentação hemorrágica das MAVs assim como os resultados funcionais nestes pacientes. De um registro prospectivo contando com 374 pacientes portando MAVs cerebrais, diagnosticados no centro médico dos autores de 1993 a 2013, 60 deles (16%) apresentaram uma MAV de fossa posterior, e, destes, 10 (16,7%) apresentaram MAVs localizadas no tronco encefálico (TORNÉ et al., 2015). A apresentação hemorrágica foi significativamente mais frequente em MAVs da fossa posterior (49/60; 82%) do que nas MAVs supratentoriais (122/314; 38,8%; $p < 0,05$). A hidrocefalia foi uma complicação comum em pacientes com MAVs da fossa posterior, os quais apresentaram uma necessidade maior de receber drenagem ventricular ($p < 0,05$), em comparação às MAVs supratentoriais.

Ainda segundo Torné et al. (2015), a mortalidade inicial foi alta (12/60; 20,3%) e a metade desses pacientes com MAVs da fossa posterior morreu antes de qualquer tratamento. Entre os que sobreviveram, 70% (42/60) apresentaram um

bom resultado clínico no seguimento de 6 meses. Dessa sorte, estes autores concluíram que a apresentação hemorrágica e a hidrocefalia têm maior incidência em pacientes portadores de MAVs da fossa posterior, o que inicialmente resultou em mais déficits neurológicos e uma mortalidade elevada mesmo antes de receberem qualquer tratamento. No entanto, um grande número de pacientes sobreviventes apresenta bons resultados funcionais no acompanhamento precoce, justificando uma estratégia de tratamento agressiva (TORNÉ et al., 2015).

Guo et al. (2012) demonstraram que hemorragias silenciosas em MAVs ou evidência de hemorragia antiga nestas lesões, detectada nos exames de imagem, são fatores de risco para ocorrência de hemorragia subsequente (futura), estando também fortemente associadas com deposição de hemossiderina (ferro) em tecidos de MAVs ressecadas cirurgicamente. Pekmezci et al. (2016) conduziram estudo para determinar as características histológicas das MAVs que podem ser correlacionadas com achados pré-operatórios de imagem radiológica, e que podem estar associadas ao aumento do risco de ruptura com hemorragia nestas lesões, permitindo melhor identificação de pacientes com maior risco de desfecho adverso. Foram avaliadas as características das MAVs tratadas cirurgicamente na mesma instituição ao longo de 20 anos, cumprindo observar que o uso de características histológicas (hemossiderina) como padrão-ouro permitiu a caracterização mais precisa dos achados de imagem pré-operatória como marcador para a presença de micro-hemorragias silenciosas nas MAVs. Assim, o estudo de Pekmezci et al. (2016) relatou que 168 pacientes (49,4%) apresentaram MAVs com evidência clínica de ruptura antes da ressecção cirúrgica, assim como a positividade para hemosiderina foi associada à ruptura clínica no modelo multivariável (OR = 2,70; IC 95%: 1,69 - 4,34; $p < 0,001$). O estudo concluiu que a identificação de hemossiderina dentro dos tecidos das MAVs está de fato associada à hemorragia clínica, e que a micro-hemorragia intralesional silenciosa é identificada como um possível fator de risco para a ocorrência de hemorragia subsequente em MAVs (PEKMEZCI et al., 2016).

De acordo com Pekmezci et al. (2016), a presença de hemossiderina no parênquima de MAVs indica extravazamento prévio de sangue através dos vasos anormais da lesão, uma vez que a oxidação subsequente da hemoglobina extravasada e sua transformação em hemosiderina exige tempo. Em casos de evento hemorrágico conhecido, há forte correlação entre a extensão da deposição de hemossiderina e o tempo do evento hemorrágico, isto é, quanto maior o intervalo

de tempo transcorrido desde o episódio de hemorragia, maior a probabilidade de que os produtos sanguíneos da hemorragia prévia tenham tido tempo para serem convertidos em hemossiderina (PEKMEZCI et al., 2016). Segundo Zhang, Zhu e Su (2016), a presença de micro-hemorragia intralesional silenciosa em MAVs pode ser um biomarcador para o risco de HIC, porém, os mecanismos de ruptura da MAV com micro-hemorragia não estão totalmente elucidados.

Conforme referido acima, a ocorrência de micro-hemorragia silenciosa (hemossiderina) foi constatada em tecido de MAVs ressecadas cirurgicamente (GUO et al., 2012; PEKMEZCI et al., 2016), podendo representar um subgrupo dessas lesões com maior risco hemorrágico (CHEN et al., 2017). De acordo com Chen et al. (2017), estudos anteriores sugeriram que as MAVs rotas têm um fluxo mais rápido em seu interior e um menor tempo médio de trânsito do meio de contraste nos seus vasos sanguíneos em relação às MAVs não rotas. Os autores selecionaram espécimes patológicos de MAVs supratentoriais não rotas, totalizando 9 casos com hemossiderina e 16 sem hemossiderina, as quais tiveram suas características hemodinâmicas previamente avaliadas pela angiografia com codificação por cores. Chen et al. (2017) observaram que MAVs não rotas com a presença de hemossiderina (micro-hemorragia silenciosa) apresentaram tempo de trânsito médio mais curto no *nidus* ($p = 0,013$), assim como uma menor relação entre os tempos de pico de contraste na veia de drenagem e na artéria nutridora ($p = 0,045$), em relação às MAVs não rotas sem a presença de hemossiderina. A presença de variz venosa foi significativamente associada à hemossiderina ($p = 0,003$). Nenhum outro fator clínico ou angioarquitetônico foi associado à hemossiderina em MAVs não rotas. Os resultados sugeriram que o alto fluxo é característica importante das MAVs não rotas que apresentam hemossiderina (micro-hemorragia) (CHEN et al., 2017).

A apresentação clínica com hemorragia pode estar relacionada à estrutura dos vasos que compõem a MAV (QUICK et al., 2002). Quick et al. (2002) realizaram análise histológica quantitativa da morfologia dos vasos de 14 MAVs cerebrais rotas (hemorrágicas) e de 22 MAVs não rotas (sem hemorragia), e determinaram os valores médios do raio e da espessura da parede dos vasos em cada corte histológico. Uma maior espessura da parede do vaso componente da MAV foi associada à apresentação hemorrágica ($p = 0,046$) após ajuste para a pressão na artéria nutridora da lesão. Em face deste achado, no qual MAVs com apresentação hemorrágica tiveram paredes vasculares mais espessas, a busca por propriedades

estruturais que predisponham à ruptura da MAV deve ser expandida para outras propriedades morfológicas (QUICK et al., 2002).

A MAV é considerada uma situação complexa em mulheres grávidas. Neste sentido, os estudos que buscaram avaliar a questão obtiveram evidências de um número relativamente pequeno de pacientes que desenvolveram hemorragia em suas MAVs durante a gravidez, justificando maior investigação dessa questão (LV et al., 2015; MORGAN et al., 2017). Existe controvérsia na literatura a respeito do risco de hemorragia em MAVs associadas à gestação (PORRAS et al., 2017; VAN BEIJNUM et al., 2017).

Dias e Sekhar (1990) analisaram 154 casos de HIC durante a gestação, relatados na literatura, incluindo dois casos próprios, descrevendo uma maior incidência de hemorragia neste período. Os aneurismas intracranianos foram responsáveis pela HIC em 77% dos pacientes e as MAVs foram a causa da HIC em 23% dos pacientes. A hemorragia ocorreu no período anteparto em 92% das pacientes e no pós-parto em 8%. Um estudo recente norte-americano, envolvendo grande coorte de pacientes, avaliou 270 mulheres portadoras de MAVs, vindo a identificar um risco aproximadamente 5 vezes maior de hemorragia durante a gravidez (PORRAS et al., 2017). Isto se traduziu por uma taxa anual de hemorragia de 1,3% em mulheres não grávidas e de 5,7% em mulheres grávidas ($p < 0,001$). Uma análise idêntica para pacientes em idade reprodutiva demonstrou uma taxa de 1,3% vs. 7,0% ($p < 0,001$) (PORRAS et al., 2017). Em outro estudo, Gross e Du (2012) relataram um risco aumentado de HIC decorrente de MAV durante a gravidez, embora seus resultados sejam limitados pelo tamanho da amostra.

Por outro lado, nem todos os estudos confirmaram a relação da gravidez com o aumento do risco de hemorragia em MAVs (MORGAN et al., 2017). Horton et al. (1990) analisaram retrospectivamente 451 mulheres com MAVs (submetidas a radioterapia) que tiveram total de 540 gestações. Segundo estes autores, a gravidez não aumentou significativamente a taxa de hemorragia inicial de uma MAV ($p = 0,35$). Horton et al. (1990) verificaram que as mulheres com MAVs não rotas enfrentam um risco de 3,5% de hemorragia durante a gravidez, o qual não diferiu dos riscos de HIC da história natural de MAVs na população geral. Os autores concluíram que a gravidez não é um fator de risco para hemorragia em mulheres com MAVs não rotas. A seu turno, um estudo chinês constatou que não houve risco aumentado de HIC devido à MAV em mulheres durante o período gestacional ou

puerperal (LIU et al., 2014). Estudo prospectivo e populacional norte-americano não encontrou risco aumentado de HIC decorrente de MAVs durante a gravidez (BATEMAN et al., 2006).

No grupo de pacientes com MAVs acompanhado por Fults e Kelly (1984), 22 das 58 mulheres engravidaram e nenhuma apresentou hemorragia na gestação. Van Beijnum et al. (2017) obtiveram resultados conflitantes em 2 coortes, a respeito da relação entre hemorragia decorrente de MAVs na gestação. Em sua revisão do tratamento e história natural das MAVs, Morgan et al. (2017) consideraram que as consequências da crença de que a gravidez aumenta o risco de ruptura de MAVs têm repercussões no tratamento das MAVs e na prática obstétrica. Porém, de acordo com Morgan et al. (2017), as evidências a partir das quais esta crença surgiu são questionáveis. Estes autores acreditam ser mais provável que não haja impacto ou que haja um mínimo impacto da gravidez no risco de hemorragia de uma MAV.

O conceito de combinar informações genéticas com os estudos de imagem da angioarquitetura das MAVs para avaliar o risco associado a estas lesões crescerá à medida que a investigação de biomarcadores se expandir (DERDEYN et al, 2017; KIM et al., 2009). Potenciais biomarcadores poderiam, futuramente, ser estabelecidos como forma de avaliar o risco de ocorrência de HIC nas MAVs (KIM et al., 2008). A identificação de polimorfismos de único nucleotídeo associada ao aumento do risco de nova hemorragia após o diagnóstico de MAV facilitaria a estratificação de risco e identificaria alvos potenciais para intervenção terapêutica (ACHROL et al., 2006). No Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS), em Porto Alegre - RS, foi conduzido estudo para determinar se algum dos polimorfismos genéticos avaliados estava associado à suscetibilidade a desenvolver MAVs ou ao risco de apresentação hemorrágica destas lesões (FRANCISCATTO et al., 2016). Os autores concluíram que, na população analisada, não foi encontrada associação entre os riscos de desenvolver MAV e de apresentação hemorrágica destas lesões, com qualquer um dos polimorfismos genéticos selecionados.

Achrol et al. (2006) seguiram longitudinalmente pacientes portadores de MAV, tendo como desfecho primário a ocorrência de nova hemorragia após o diagnóstico da lesão, e como fator de término de seguimento do paciente os eventos de último acompanhamento ou qualquer tratamento de sua MAV. Os autores genotiparam 280 pacientes, dos quais 40% apresentaram HIC, concluindo que um polimorfismo de

único nucleotídeo do TNF-alfa fora associado a um risco aumentado de nova hemorragia no curso natural das MAVs ($p = 0,015$).

Estudos de associação com genes candidatos identificaram uma série de variantes da linha germinativa associadas à susceptibilidade ao desenvolvimento de MAVs e ao curso clínico com hemorragia (KIM et al., 2008). Os polimorfismos comuns na interleucina-1 β e na quinase-1 semelhante a receptores de activinas foram associados à susceptibilidade ao desenvolvimento de MAVs; polimorfismos na interleucina-1 β , interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Apolipoproteína-E (ApoE) foram associados à ruptura de MAV (KIM et al., 2008, 2009).

Um outro estudo de imagem longitudinal realizado com 284 pacientes abrangendo MAVs cerebrais demonstrou que o alelo $\epsilon 2$ da ApoE ($p = 0,020$; ajuste do modelo multivariado para apresentação clínica), foi associado a hemorragia no curso natural (PAWLIKOWSKA et al., 2006). Sun et al. (2012) conduziram estudo para examinar se os polimorfismos de único nucleotídeo dos genes da metaloproteinase de matriz-9 e do inibidor de tecido da metaloproteinase-4 estão associados ao risco de hemorragia intracraniana (HIC) em pacientes com MAV cerebral. Foram avaliados 311 pacientes chineses portadores de MAVs, e realizadas análises de genotipagem em 11 polimorfismos de único nucleotídeo selecionados dos genes citados. Estes autores sugeriram que o polimorfismo do gene da metaloproteinase de matriz-9 pode estar associado à HIC em pacientes portadores de MAV cerebral. O polimorfismo do gene do inibidor de tecido da metaloproteinase-4 não teve efeito significativo no modelo multivariado (SUN et al., 2012).

Os exatos mecanismos celulares e moleculares associados à ruptura das MAVs são atualmente pouco claros, segundo Neyazi et al. (2017), que exploraram o papel potencial da molécula de adesão celular 1 relacionada ao antígeno carcinoembrionário (CEACAM1) na fisiopatologia das MAVs. O estudo demonstrou que níveis elevados de células CEACAM1 positivas foram associados à ruptura de MAV (hemorragia), mas não foram associadas ao tamanho da MAV, a embolização pré-operatória ou a convulsão (NEYAZI et al., 2017). Esta associação foi significativa ($p = 0,029$; χ^2) em homens, mas não em mulheres, sendo que a infiltração tecidual imunológica com CEACAM1 altamente positiva mostrou significância preditiva para hemorragia apenas em pacientes masculinos portadores de MAV ($p = 0,040$). Estes

achados fundamentam o papel da inflamação na fisiopatologia das MAVs e sugerem a presença de dimorfismo sexual nessa doença (NEYAZI et al., 2017).

Lesões angiogênicas e imunoativas relacionadas às MAVs contribuem para eventos hemorrágicos e para o crescimento dessas anomalias vasculares; porém, o mecanismo destas alterações não está claro (NAKAMURA et al., 2016). Nakamura et al. (2016) buscaram esclarecer a relação entre eventos hemorrágicos nas MAVs cerebrais e macrófagos alternativamente ativados na rede capilar dilatada perinidal. Estes autores obtiveram dados sugerindo que macrófagos alternativamente ativados podem ter relações com a angiogênese da rede capilar dilatada perinidal e com a ocorrência de hemorragia decorrente de MAV cerebral. A invasão de macrófagos e neutrófilos em tecido de MAVs foi observada em casos que apresentavam HIC prévia (KIM et al., 2008).

Niu et al. (2012) investigaram a relação entre a angioarquitetura das MAVs, as características patológicas da parede vascular e os eventos hemorrágicos. O estudo foi realizado em 43 pacientes, sendo 16 deles portadores de MAVs rotas, 15 deles com MAVs não rotas e 12 “controles” (6 pacientes com trauma crânio-cerebral e 6 deles com epilepsia). No grupo de MAVs não rotas, o *nidus* da lesão apresentou mais veias de drenagem em relação ao grupo de MAVs rotas. Foram encontradas, no grupo de MAVs rotas, células endoteliais gravemente danificadas, número significativamente menor de células musculares lisas na camada média vascular e fibras de colágeno do tipo I e III hiperplásicas. O conteúdo de colágeno dos tipos I e III encontrado nas MAVs rotas foi superior ao encontrado nas não rotas ($p < 0,05$) e nos “controles” ($p < 0,01$). Os autores concluíram que existe associação entre características angioarquitetônicas das MAVs, como o número de veias de drenagem, e a estrutura patológica da parede destas lesões. Tais anormalidades podem contribuir para a hemorragia em MAVs (NIU et al., 2012).

As fibras de colágeno nos vasos das MAVs são desorganizadas e interrompidas na lâmina elástica interna, assim como a relação entre os colágenos I e III é marcadamente aumentada nestas lesões (ZHANG; ZHU; SU, 2016). Isto pode aumentar a rigidez destes vasos, sugerindo que a ruptura de MAVs pode ser causada não só por veias dilatadas, mas também por perda segmentar da membrana elástica interna e de células musculares lisas (ZHANG; ZHU; SU, 2016).

15 O Ensaio Clínico Randomizado de MAVs ARUBA (*A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations*)

O estudo ARUBA foi um ensaio clínico internacional prospectivo, multicêntrico, com desenho paralelo, não cego, randomizado e controlado, que envolveu 39 centros clínicos médicos em 9 países. O estudo analisou pacientes portadores de MAVs cerebrais descobertas sem ruptura (não rotas). O objetivo inicial foi comparar o risco de morte e de AVC sintomático em pacientes portadores de MAVs não rotas, alocados para duas estratégias de tratamento: tratamento clínico conservador (apenas observação; terapia farmacológica quando necessário) ou tratamento intervencionista (direcionado para a erradicação da MAV) (MOHR et al., 2014). Os pesquisadores visaram a determinar se os resultados a longo prazo (risco de morte e AVC isquêmico ou hemorrágico sintomático) do tratamento conservador (observação clínica apenas, sem intervenção) eram comparáveis, inferiores ou superiores à terapia intervencionista (invasiva), no manejo de MAVs não rotas (MOHR et al., 2014).

Os três objetivos do ARUBA foram: estabelecer se o tratamento conservador é superior ao tratamento intervencionista para a prevenção do resultado de morte por qualquer causa ou AVC sintomático no tratamento de MAVs não rotas; no caso de o tratamento conservador não ser superior ao tratamento intervencionista, verificar se o tratamento conservador não é inferior ao intervencionista na prevenção do resultado de morte por qualquer causa ou AVC sintomático no tratamento de MAVs não rotas; determinar se o tratamento conservador de MAVs não rotas diminui o risco de morte ou comprometimento neurológico (pontuação na escala de Rankin modificada ≥ 2 aos 5 anos após a randomização) em comparação com o tratamento intervencionista (MOHR et al., 2014).

Neste estudo ARUBA, do total inicial de pacientes selecionados para inclusão (1.514), foram randomizados 223 pacientes com MAVs cerebrais sem ruptura. O desfecho primário (morte ou AVC) ocorreu em 11 (10,1%) dos 109 pacientes randomizados para tratamento conservador, e em 35 (30,7%) dos 114 pacientes randomizados para tratamento intervencionista. Uma análise por intenção de tratar do desfecho primário (tempo até o primeiro AVC ou morte) mostrou que o risco destes eventos ocorrerem foi significativamente menor no grupo de tratamento conservador (HR = 0,27; IC 95%: 0,14 - 0,54), em comparação com o grupo de

tratamento intervencionista ($p < 0,0001$). Além dessa disparidade entre as taxas de eventos primários, Mohr et al. (2014) verificaram resultado funcional substancialmente melhor no grupo que recebeu tratamento conservador: o risco de morte, AVC e incapacidade neurológica ($mRS \geq 2$) aos 30 meses de seguimento foi significativamente menor no grupo tratado conservadoramente (observação apenas) (8 de 53; 15,1%), comparado ao grupo que recebeu tratamento intervencionista (24 de 52; 46,2%; RR = 0,33; IC 95%: 0,16 - 0,66), em uma análise randomizada. Este efeito permaneceu estável a 36 meses de seguimento para o grupo tratado conservadoramente (6 de 43; 14,0%), em comparação com o grupo que recebeu tratamento intervencionista (17 de 44; 38,6%; RR = 0,36; IC 95%: 0,16 - 0,83) (MOHR et al., 2014).

O estudo ARUBA demonstrou resultados significativos que ocorreram mais cedo do que o esperado: um aumento de mais de 3 vezes no risco de AVC e morte após o início da terapia intervencionista em comparação com o tratamento conservador, em pacientes com MAVs não rotas (HR = 3,70; IC 95%: 1,85 - 7,14). O ensaio clínico ARUBA observou um maior número de AVCs e outros déficits neurológicos em pacientes alocados para tratamento com intervenção, mostrando que o tratamento conservador (observação, expectante) isolado foi superior ao tratamento intervencionista para a prevenção de morte ou AVC em pacientes com MAVs não rotas acompanhados por 33 meses. Os pacientes acompanhados sem intervenção (tratamento conservador apenas) também tiveram um risco significativamente menor de morte e incapacidade neurológica ($mRS \geq 2$) do que aqueles do grupo intervencionista. Mais informações podem ser obtidas em: <http://www.arubastudy.org> (MOHR et al., 2014). O financiamento do ARUBA foi feito por duas entidades: NIH e NINDS (*National Institutes of Health e National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, respectivamente).

Em abril de 2013, devido aos resultados acima referidos e após uma média de 33 meses de acompanhamento, a randomização de pacientes do estudo ARUBA foi suspensa pelo Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança do estudo (DSMB; ARUBA *Data and Safety Monitoring Board*), e pelos órgãos norte-americanos NIH/NINDS. O DSMB recomendou que o período de acompanhamento (*follow-up*) dos pacientes do estudo fosse estendido para determinar se as diferenças de ocorrência de eventos desfavoráveis entre os grupos iriam persistir ao longo do tempo.

O referido estudo ARUBA, conforme solicitado pelos investigadores e pelo DSMB, continuou em fase observacional para verificar se as diferenças de desfechos entre o grupo de tratamento conservador e o grupo de tratamento intervencionista iriam persistir, ao longo de um *follow-up* adicional de até 5 anos (MOHR et al., 2014; MOHR; YAGHI, 2015). O grupo de terapia intervencionista contém pacientes aguardando iniciação ou conclusão do tratamento, a critério dos pesquisadores locais. A variedade de potenciais eventos de desfecho e alterações no estado clínico observados nos próximos 5 anos forneceriam perspectivas clínicas sobre o melhor tratamento a longo prazo para MAVs não rotas (MOHR et al., 2014). O seguimento planejado a longo prazo para o estudo ARUBA iria determinar se a superioridade do tratamento conservador sobre o tratamento com intervenção persistiria ou mudaria, assim como demonstraria se as diferenças identificadas se traduziriam em significado clínico nos desfechos funcionais de longo prazo (DERDEYN et al., 2017; MOHR; YAGHI, 2015).

Não obstante, após a publicação do ARUBA e intensos debates na comunidade científica, o conselho do NINDS decidiu contra o financiamento da continuidade do seguimento dos pacientes do ARUBA, alegando a probabilidade de persistirem as disparidades entre os braços de tratamento conservador e intervencionista nos cinco anos adicionais de acompanhamento planejados (MOHR; YAGHI, 2015). Entre os comentários dos revisores, foi feita a inferência de que os dados mudariam pouco nos próximos cinco anos (MOHR; YAGHI, 2015).

Em nova publicação, Mohr et al. (2017) utilizaram os resultados iniciais do ARUBA para comparar os efeitos do tratamento conservador com os efeitos do tratamento intervencionista sobre o comprometimento neurológico funcional dos pacientes, este último definido por um desfecho primário de morte ou AVC sintomático com pontuação ≥ 2 na mRS. Os autores demonstraram que o comprometimento neurológico funcional (mRS ≥ 2) nos pacientes do ARUBA, após seguimento médio de 33 meses, foi significativamente menor para o grupo de tratamento conservador em comparação com o grupo de tratamento com intervenção. Este resultado de severidade (comprometimento) funcional foi menor no grupo de tratamento conservador, independentemente dos graus da escala de classificação de Spetzler-Martin das MAVs estudadas (MOHR et al., 2017).

Os resultados do ensaio clínico ARUBA continuam recebendo críticas e gerando ceticismo na comunidade médica, que cita falhas no desenho deste estudo

(BAMBAKIDIS et al., 2013; COCKROFT et al., 2012; MOCCO et al., 2013; RUSSIN; SPETZLER, 2014; SUSSMAN et al., 2017). Ressalta-se, porém, que cada uma das principais críticas já foi igualmente rebatida (AL-SHAHI SALMAN et al., 2014; MOHR et al., 2014; MOHR; YAGHI, 2015; STAPF et al., 2014). Mesmo após as críticas, o ensaio randomizado ARUBA é considerado um trabalho sem precedentes, tanto que segue sendo reconhecido como um marco de alto nível de evidência disponível em relação ao manejo de pacientes com MAVs não rotas (HONG et al., 2016).

Laakso et al. (2011) realizaram estudo prospectivo para investigar a história natural de pacientes com MAVs de alto grau (categorias IV e V de Spetzler-Martin) não tratadas. Estes autores reportaram que, devido a um risco de incapacidade neurológica permanente ou morte variando a níveis tão altos quanto 40% após intervenção (cirurgia), o tratamento recomendado para MAVs de alto grau tem sido frequentemente conservador. Wedderburn et al. (2008) realizaram estudo prospectivo populacional em 114 adultos da Escócia diagnosticados pela primeira vez com uma MAV não rota no período de 1999 a 2003. Os autores compararam as características de linha de base e o resultado em três anos de acompanhamento dos adultos portadores de MAVs que receberam tratamento intervencionista (n = 63), e que receberam tratamento conservador (n = 51). Em análise multivariada, o risco de desfecho desfavorável foi maior nos pacientes que receberam tratamento intervencionista para suas MAVs, em relação aos pacientes que foram tratados conservadoramente (HR: 2,5; IC 95%: 1,1 - 6,0). Este risco foi também mais elevado em pacientes que apresentaram maior tamanho do *nidus* da MAV (HR: 1,3; IC 95%: 1,1 - 1,7). Os autores acima referidos concluíram que o tratamento intervencionista e o tamanho maior foram associados a um pior desfecho funcional a curto prazo em MAVs não rotas. Entretanto, os efeitos a longo prazo do tratamento intervencionista não foram claros (WEDDERBURN et al., 2008).

Al-Shahi Salman et al. (2014) relataram que é questão incerta se o tratamento conservador é superior ao tratamento intervencionista para MAVs não rotas, devido à falta de dados comparativos de longo prazo. Os autores realizaram estudo comparando resultados a longo prazo do manejo conservador e do manejo intervencionista para MAVs não rotas, em uma população de 204 residentes da Escócia (≥ 16 anos) diagnosticados com MAVs sem hemorragia, seguidos prospectivamente por 12 anos. A conclusão do estudo de Al-Shahi Salman et al. (2014) demonstrou que o tratamento conservador foi associado a melhores

resultados clínicos durante o seguimento, se comparado ao tratamento intervencionista.

Apesar dos dados publicados por dois grandes estudos (AL-SHAHI SALMAN et al., 2014; MOHR et al., 2014), os quais demonstraram taxas três vezes maiores de ocorrência de AVCs e morte no grupo de pacientes tratados por intervenção, em relação ao grupo apenas observado clinicamente, o tratamento das MAVs não rotas continua um dilema. As conclusões do estudo ARUBA foram desafiadas por vários estudos de centros únicos e multicêntricos que analisaram os desfechos de pacientes elegíveis para o ARUBA (HONG et al., 2016). Dessa forma, o tratamento das MAVs não rotas sofreu um intenso processo de investigação (DING et al., 2017b; FUKUDA et al., 2017) desde os resultados do estudo ARUBA, que apontaram para a necessidade de uma melhor compreensão dos riscos das diferentes opções de tratamento, de um melhor acompanhamento a longo prazo de pacientes não tratados e de outros ensaios controlados randomizados para investigar as incertezas terapêuticas remanescentes (DERDEYN et al., 2017; SUSSMAN et al., 2017).

De acordo com Derdeyn et al. (2017), a abordagem mais indicada para o tratamento de MAVs não rotas continua sendo debatida, devido à insuficiência de evidências sobre os riscos hemorrágicos, seus preditores e as complicações terapêuticas. Para a determinação da estratégia terapêutica ideal nos casos de MAVs cerebrais não rotas, a morbidade associada à ruptura de uma MAV deve ser considerada como um fator importante, juntamente com variáveis como o risco de ruptura e hemorragia decorrente de uma MAV e o risco relacionado a um procedimento intervencionista (FUKUDA et al., 2017). Outro desafio seria identificar pacientes com MAVs não rotas que provavelmente se beneficiarão do tratamento e caracterizar o seu curso pós-tratamento (DING et al., 2017b). Hanakita et al. (2016) sustentaram que, embora os riscos cirúrgicos das MAVs sejam geralmente imediatos, considerando a expectativa de vida de longo prazo dos pacientes jovens, pode haver um momento em que os riscos da história natural dessas lesões superem os riscos cirúrgicos.

O estudo de LV et al. (2010) estimou o risco e as taxas de HIC em pacientes portadores de MAVs cerebrais após procedimento de embolização endovascular. Foram revisados retrospectivamente 144 pacientes portadores de MAVs tratados com embolização entre 1998 e 2003. A obliteração completa das MAVs foi

alcançada em 20 pacientes (13,9%). O grupo que apresentou HIC prévia (MAVs rotas) e o grupo que não apresentou HIC prévia (MAVs não rotas), não diferiram na progressão para HIC subsequente após a embolização endovascular ($p > 0,1$). A drenagem venosa profunda, o sexo masculino, a idade e o tamanho da MAV não foram significativamente associados com hemorragia subsequente (LV et al., 2010). O risco anual geral de hemorragia para todos os pacientes após embolização endovascular foi de 2,1%. Os autores concluíram que a embolização endovascular isolada ou combinada com radiocirurgia ou cirurgia foram capazes de diminuir a ocorrência de HIC em comparação com a ausência de tratamento (observação clínica apenas) (LV et al., 2010).

Hong et al. (2016) revisaram a literatura, buscando estudos que incluíssem pacientes elegíveis para o estudo ARUBA e que avaliassem resultados de cirurgia e radiocirurgia em MAVs não rotas. As taxas de desfecho primário (AVC sintomático ou morte) foram baixas entre os estudos analisados (0% a 12,2%; média de 8,0%) e similares ao braço de tratamento conservador (sem intervenção) do ARUBA (10,1%) (HONG et al., 2016). Da mesma forma, a porcentagem de pacientes com desfechos funcionais desfavoráveis ($mRS \geq 2$) nos estudos revisados foi baixa (5,9% a 13,1%; média de 9,9%) e comparável aos 14,0% observados no braço de tratamento conservador do estudo ARUBA.

Sussman et al. (2017) avaliaram o impacto do estudo ARUBA no volume de casos, no tipo e na modalidade de tratamento de MAVs referenciadas a um centro médico terciário entre 2012 e 2015. Os autores não observaram diferença no volume de casos de MAVs não rotas tratadas durante os períodos anterior, transicional e posterior à publicação do estudo ARUBA. O tipo e a modalidade terapêutica das MAVs tratadas no centro médico destes autores estiveram relativamente inalterados no período que antecedeu e que seguiu a divulgação dos resultados do ARUBA. Estas diferenças foram melhor explicadas pelas variações nos graus de Spetzler-Martin das lesões tratadas durante cada período de estudo, e não por mudanças na estratégia de tratamento (SUSSMAN et al., 2017).

Na opinião de Cenzato et al. (2017), os vieses apontados e as dúvidas sobre o estudo ARUBA levaram à suposição de que os resultados desse estudo não podem ser generalizados para todas as MAVs não rotas e para todas as modalidades de tratamento. Assim, em 2016, foi realizada conferência na Itália que produziu o consenso Europeu (CENZATO et al., 2017) sobre o tratamento de MAVs

não rotas. Cenzato et al. (2017) relataram que, com as modalidades de tratamento disponíveis, as MAVs não rotas devem ser avaliadas por uma equipe interdisciplinar. Conforme os autores, equilibrando o risco hemorrágico e as restrições às atividades diárias relacionadas às MAVs não rotas e não tratadas contra o risco de tratamento, há indicações suficientes para tratar MAVs não rotas dos graus I e II da classificação de Spetzler-Martin. Pode haver indicações para tratar MAVs não rotas com graus mais altos, com base em decisão de cada caso pela equipe multidisciplinar antes do início do tratamento, visando à erradicação da lesão (CENZATO et al., 2017).

O estudo sobre o tratamento de MAVs cerebrais (“*Treatment of Brain AVM Study - TOBAS*”) está em andamento e foi projetado para avaliar tratamentos curativos para as MAVs, objetivando fornecer um contexto de avaliação de cuidados para pacientes portadores dessas malformações (MAGRO et al., 2016). O estudo já estava recrutando pacientes e buscando participação de múltiplos centros. O projeto TOBAS é um estudo prospectivo incluindo dois ensaios clínicos randomizados e um registro de pacientes, onde todos os indivíduos portadores de MAVs podem ser recrutados, sendo que a modalidade de tratamento preferida será predeterminada antes da randomização. Os pacientes elegíveis para receber tratamento serão alocados randomicamente para o grupo de terapia conservadora ou para o grupo de terapia curativa (intervencionista) (MAGRO et al., 2016).

O referido estudo TOBAS foi concebido para oferecer cuidados otimizados e verificáveis a pacientes com MAVs, apesar das incertezas a respeito do tratamento (MAGRO et al., 2016). Corroborando estudos anteriores já comentados, Morgan et al. (2017), após sua ampla revisão sobre o tratamento e a história natural das MAVs, afirmaram que as evidências existentes são ainda insuficientes para recomendar com confiança uma modalidade de tratamento específica aos pacientes com MAVs cerebrais. Os autores argumentaram que existem evidências de vários estudos de coorte a demonstrar que MAVs da categoria A de Spetzler-Ponce (para pacientes com mais de 10 anos de expectativa de vida com boa qualidade) têm melhores resultados quando tratadas cirurgicamente em centros de excelência, quando comparadas aos resultados da história natural dessas lesões não tratadas. Já para MAVs de outras categorias, as evidências são menos claras a respeito de qual seria a melhor opção de tratamento (MORGAN et al., 2017).

Para estudos que virão na sequência do ARUBA, o desafio será encontrar novas evidências de alta qualidade, sem necessariamente usar a metodologia dos

ensaios clínicos randomizados como padrão-ouro (MORGAN et al., 2017). Na visão de Morgan et al. (2017), as evidências futuras das melhores opções de tratamento das MAVs provavelmente serão derivadas de formas mais complexas de pesquisa observacional específica para esse contexto, incorporando um registro prospectivo que permita a integração da pesquisa de eficácia comparativa no cuidado ao paciente.

Os preditores específicos de ocorrência de hemorragia em MAVs não rotas ainda não são totalmente conhecidos, precisando ser definidos em estudos de larga escala que atinjam tamanhos de amostra suficientemente grandes (DERDEYN et al., 2017). Mohr e Yaghi (2015) relataram que o estado atual dos dados do ARUBA ainda deixa não estabelecidas tanto a taxa de hemorragia a longo prazo quanto a gravidade da hemorragia nos pacientes do grupo que recebeu tratamento conservador.

Portanto, o estudo ARUBA é uma oportunidade única para investigar o risco a longo prazo e a gravidade da hemorragia em uma coorte de pacientes com MAVs ainda não rotas (MOHR; YAGHI, 2015). Este estudo contém casos elegíveis para tratamento, randomizados para um manejo conservador, bem caracterizados, conhecidos pelos centros participantes do ARUBA e disponíveis para acompanhamento (MOHR; YAGHI, 2015). Muitos centros ativos continuam a contribuir com o acompanhamento de casos randomizados (MOHR; YAGHI, 2015). Estudos como o ARUBA fornecerão dados mais detalhados sobre a história natural das MAVs (STAPF, 2010) e permitirão a avaliação de novos fatores de risco de hemorragia (MOHR; YAGHI, 2015).

JUSTIFICATIVA

As malformações arteriovenosas cerebrais são lesões vasculares complexas e heterogêneas (CONGER et al., 2015) que podem potencialmente produzir sangramento intracraniano (AVCh). Dentre os sintomas e complicações neurológicas que as MAVs podem causar, a ocorrência mais catastrófica associada a essas lesões é a hemorragia intracraniana (HIC), a qual pode acarretar morbimortalidade significativa ao paciente. O evento de HIC pode ser causado por características próprias da MAV ou pela presença de aneurismas arteriais associados a estas malformações, configurando, portanto, um problema clínico relevante e preocupante (STEFANI; LEHMANN; FRACASSO, 2008). Além disso, a descoberta inadvertida de uma MAV coloca médico e paciente em situação de difícil resolução, considerando os desafios do tratamento dessa lesão (GENTILI et al., 1992). Portanto, observa-se que as MAVs representam questão clínica significativa, especialmente relacionada ao evento de HIC e aos déficits neurológicos associados, justificando o estudo dessas lesões.

As MAVs cerebrais podem ser classificadas de acordo com a escala de Spetzler-Martin, que utiliza três parâmetros de angioarquitetura destas lesões para ordená-las em graus, permitindo estimar o risco do tratamento cirúrgico destas malformações. Os parâmetros utilizados na referida classificação são o tamanho das lesões, o tipo de drenagem venosa e a localização cerebral (área cortical eloquente ou não). Estas três características combinadas estabelecem o grau da lesão. Tem sido muito discutido se os graus das MAVs (escala de Spetzler-Martin) teriam influência no risco hemorrágico dessas lesões. Da mesma forma, existe divergência na literatura a respeito do papel dos três parâmetros da escala como fatores de risco hemorrágico em MAVs cerebrais, sendo esta relação encontrada de forma variável.

Adicionalmente, pesquisas que busquem responder a questões relativas à história natural das MAVs, incluindo a identificação de fatores de risco de AVC e de suas complicações, são muito valiosas. A ocorrência de sangramento prévio é um reconhecido fator de risco que pode influenciar a ocorrência de evento subsequente de hemorragia ao longo da história natural das lesões. As MAVs que se apresentam com ruptura ao diagnóstico inicial ou que já tenham histórico de sangramento prévio provavelmente terão comportamento e evolução natural diferente das lesões que nunca romperam (sem história de sangramento). Em analogia, MAVs ainda sem

tratamento provavelmente terão história natural diferente de lesões já tratadas com intervenção. Por isso, é importante diferenciar lesões não tratadas e não rotas daquelas lesões que já tiveram sangramento (rotas) e/ou que já foram tratadas.

Com base na revisão da literatura, entende-se que estudos que analisem o seguimento de pacientes portadores de MAVs cerebrais não tratadas e/ou não rotas seriam o desenho ideal para avaliar fatores de risco hemorrágico, incluindo as características angioarquitetônicas que compõe os graus destas malformações. Portanto, estudos que avaliem a relação entre os graus das MAVs (de acordo com a escala de Spetzler-Martin) e o risco de AVC (especialmente hemorrágico) destas lesões ao longo do tempo (subsequente), irão contribuir para um melhor entendimento da evolução natural desta patologia.

HIPÓTESES

O correto diagnóstico e a detalhada caracterização anatômica da MAV cerebral através de métodos de imagem, principalmente estimando o risco de sangramento através da avaliação dos graus da lesão, serão decisivos para a escolha do tratamento a ser empregado e para o prognóstico do paciente. A partir desta relação (associação), embasada na literatura revisada, entre o grau da MAV e o risco de sangramento, as seguintes hipóteses foram formuladas:

- a) O grau da MAV cerebral não rota e não tratada não influencia o risco de ocorrência de hemorragia intracraniana subsequente (futura, ao longo da história natural);
- b) As MAVs consideradas de alto grau (Spetzler-Martin III, IV e V) não apresentam maior risco de hemorragia intracraniana subsequente em relação às MAVs consideradas de baixo grau (Spetzler-Martin I e II);
- c) O grau da MAV cerebral não rota e não tratada influencia o risco de ocorrência de hemorragia intracraniana subsequente;
- d) As MAVs consideradas de alto grau (Spetzler-Martin III, IV e V) apresentam maior risco de ocorrência hemorragia intracraniana subsequente em relação às MAVs consideradas de baixo grau (Spetzler-Martin I e II).

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Aferir a relação (associação) entre os graus das malformações arteriovenosas cerebrais (MAVs) sem ruptura (não rotas), com o risco de hemorragia subsequente (futura) destas lesões ao longo do tempo, em coorte de pacientes não tratados, originados no braço prospectivo de pacientes submetidos (randomizados) a tratamento conservador do estudo ARUBA.

Objetivo Secundário

Demonstrar que as MAVs de alto grau (Spetzler-Martin III, IV e V) apresentam maior ocorrência de AVC sintomático (incluindo evento hemorrágico ou isquêmico) ou morte ao longo do tempo de acompanhamento (subsequente), em comparação às MAVs consideradas de baixo grau (Spetzler-Martin I e II), na coorte de pacientes analisada.

REFERÊNCIAS

- ABECASSIS, I. J. et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. **Neurosurgery Focus**, v. 37, n. 3, p. E7, Sept. 2014.
- ABLA, A. A. et al. The natural history of AVM hemorrhage in the posterior fossa: comparison of hematoma volumes and neurological outcomes in patients with ruptured infra- and supratentorial AVMs. **Neurosurgical Focus**, v. 37, n. 3, p. E6, Sept. 2014.
- ABLA, A. A. et al. Silent Arteriovenous Malformation Hemorrhage and the Recognition of “Unruptured” Arteriovenous Malformation Patients Who Benefit from Surgical Intervention. **Neurosurgery**, v. 76, n. 5, p. 592-600, May 2015.
- ACHROL, A. S. et al. (for the UCSF BAVM Study Project). Tumor necrosis factor-alpha-238G>A promoter polymorphism is associated with increased risk of new hemorrhage in the natural course of patients with brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 37, n. 1, p. 231-234, Jan. 2006.
- AGUIAR, P. H. et al. Cerebral Arteriovenous Malformations. Integrated Global Management and Therapeutic. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 23, n. 4, p. 301-315, Oct./Dec. 2012.
- AJIBOYE, N. et al. Cerebral arteriovenous malformations: evaluation and management. **The Scientific World Journal**, v. 2014, Article ID: 649036, p. 6, Oct. 2014.
- ALBERT, P. et al. A study on the venous drainage of 150 cerebral arteriovenous malformations as related to hemorrhagic risks and size of the lesion. **Acta Neurochirurgica**, v. 103, n.1-2, p. 30-34, Mar. 1990.
- ALEN, J. F. et al. Cerebral microarteriovenous malformations: a series of 28 cases. **Journal of Neurosurgery**, v. 119, n. 3, p. 594-602, Sept. 2013.
- ALEXANDER, M. D. et al. Association Between Venous Angioarchitectural Features of Sporadic Brain Arteriovenous Malformations and Intracranial Hemorrhage. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 5, p. 949-952, May 2015.
- AL-SHAHI SALMAN, R. Management of brain arteriovenous malformations. **The Lancet**, v. 383, n. 9929, p. 1633-1634, May 2014.
- AL-SHAHI SALMAN, R. et al. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 73, n. 5, p. 547-551, Nov. 2002.
- AL-SHAHI SALMAN, R. et al. (for the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study Collaborators). Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). **Stroke**, v. 34, n. 5, p. 1163-1169, May 2003.

AL-SHAHI SALMAN, R. et al. Outcome after conservative management or interventional for unruptured brain arteriovenous malformations. **Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 16, p. 1661-1669, Apr. 2014.

AMARO JR., E.; RAMOS, A. O. A.; CARDOSO, E. F. Doenças vasculares. In: LEITE, C. C.; AMARO JR., E.; LUCATO, L. T. (Org.). **Neurorradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas**. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. cap. 4, p. 95-125. Série Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

BACIN, C. E.; PISKE, R. L. Malformações vasculares e aneurismas intracranianos. In: ROCHA, A. J.; VEDOLIN, L.; MENDONÇA, R. A. (Org.). **Encéfalo**. São Paulo: Elsevier, 2012. cap. 17, p. 451-513. Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

BAMBAKIDIS, N. C. et al. Preliminary results of the ARUBA study. **Neurosurgery**, v. 73, n. 2, p. E379-E381, Aug. 2013.

BANKS, J. L.; MAROTTA, C. A. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. **Stroke**, v. 38, n. 3, p. 1091-1096, Mar. 2007.

BATEMAN, B. T. et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. **Neurology**, v. 67, n. 3 p. 424-429, Aug. 2006.

BERMAN, M. F. et al. Determinants of resource utilization in the treatment of brain arteriovenous malformations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 20, n.10, p. 2004-2008, Nov./Dec. 1999.

BERMAN, M. F. et al. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 47, n. 2, p. 389-397, Aug. 2000.

BICKLE, I.; GAILLARD, F. **Cerebral arteriovenous malformation**. Disponível em: <<http://www.radiopaedia.org/articles/cerebral-arteriovenous-malformation>>. Acesso em: 05 maio 2016.

BRINJIKJI, W. et al. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurosurgery**, v. 127, n. 2, p. 302-310, Aug. 2017.

BROWN JR., R. D. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 46, n. 4, p. 1024, Apr. 2000.

BROWN JR., R. D.; WIEBERS, D. O.; FORBES, G. S. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. **Journal of Neurosurgery**, v. 73, n. 6, p. 859-863, Dec. 1990.

BROWN JR., R. D. et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 68, n. 3, p. 352-357, Mar. 1988.

BROWN JR., R. D. et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. **Journal of Neurosurgery**, v. 85, n. 1, p. 29-32, July 1996.

BROWN, W. D. et al. Doenças intracranianas. In: JUHL, J. H.; CRUMMY, A. B.; KUHLMANN, J. E. (Ed.). **Paul & Juhl Interpretação Radiológica**. 7. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2000. cap. 11 (Seção II: O Cérebro e a Medula Espinhal), p. 315-372.

CAGNAZZO, F.; BRINJIKJI, W.; LANZINO, G. Arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations of the brain: classification, incidence, risk of hemorrhage, and treatment - a systematic review. **Acta Neurochirurgica**, v. 158, n. 11, p. 2095-2104, Nov. 2016.

CAI, J. et al. Dormant micro arteriovenous malformations lead to recurrent cerebral haemorrhage. **SpringerPlus**, v. 5, n. 1, Article ID: 1054, p. 4, July 2016.

CENZATO, M. et al. European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 6, p. 1059-1064, June 2017.

CHALLA, V. R.; MOODY, D. M.; BROWN, W. R. Vascular malformations in the central nervous system. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 54, n. 5, p. 609-621, Sept. 1995.

CHALOUPKA, J. C.; HUDDLE, D. C. Classification of vascular malformations of the central nervous system. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 8, n. 2, p. 295-321, May 1998.

CHALOUPKA, J. C.; VIÑUELA, F.; DUCKWILER, G. R. Perfusion pressure and risk of AVM hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 78, n. 5, p. 850-853, May 1993.

CHEN, X. et al. Higher Flow Is Present in Unruptured Arteriovenous Malformations with Silent Intralesional Microhemorrhages. **Stroke**, v. 48, n. 10, p. 2881-2884, Oct. 2017.

CHOI, J. H. et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. **Stroke**, v. 37, n. 5, p. 1243-1247, May 2006.

CHOI, J. H.; MOHR, J. P. Brain arteriovenous malformations in adults. **The Lancet Neurology**, v. 4, n. 5, p. 299-308, May 2005.

CHOWDHURY, A. H. et al. Clinical and morphological pattern of brain arteriovenous malformations (BAVMs) in a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. **Biomed Central research notes**, v. 8, Article ID: 745, p. 7, Dec. 2015.

CINCURA, C. et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The Role of Cultural Adaptation and Structured Interviewing. **Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 2, p. 119-122, Feb. 2009.

COCKROFT, K. M. et al. A perfect storm: how a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA's) trial design challenges notions of external validity. **Stroke**, v. 43, n. 7, p. 1979-1981, July 2012.

COGNARD, C.; SPELLE, L.; PIEROT, L. Pial Arteriovenous Malformations. In: FORSTING, M.; WANKE, I. (Ed.). **Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms: From Diagnostic Work-Up to Endovascular Therapy**. 2. ed. rev. Berlin: Springer, 2010. cap. 3, p. 51-120. Série Medical Radiology - Diagnostic Imaging.

CONGER, A. et al. Diagnosis and evaluation of intracranial arteriovenous malformations. **Surgical Neurology International**, v. 6, Article ID: 76, p. 8, May 2015.

CORDONNIER, C. et al. Radiological investigation of spontaneous intracerebral hemorrhage: Systematic review and trinational survey. **Stroke**, v. 41, n. 4, p. 685-690, Apr. 2010.

CRAWFORD, P. W. et al. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 49, n. 1, p. 1-10, Jan. 1986.

CUNHA E SA, M. J. et al. The treatment of associated intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 77, n. 6, p. 853-859, Dec. 1992.

DA COSTA, L. et al. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 40, n. 1, p. 100-105, Jan. 2009.

D'ALIBERTI, G. et al. Arterial and venous aneurysms associated with arteriovenous malformations. **World Neurosurgery**, v. 83, n. 2, p. 188-196, Feb. 2015.

DARSAUT, T. E. et al. Treatment of Brain AVMs (TOBAS): study protocol for a pragmatic randomized controlled trial. **Trials**, v. 16, Article ID: 497, p. 12, Nov. 2015.

DAVIDSON, A. S.; MORGAN, M. K. How safe is arteriovenous malformation surgery? A prospective, observational study of surgery as first-line treatment for brain arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 66, n. 3, p. 498-505, Mar. 2010.

DAVIES, J. M. et al. Classification schemes for arteriovenous malformations. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 43-53, Jan. 2012.

DAVIES, J. M.; YANAMADALA, V.; LAWTON, M. T. Comparative effectiveness of treatments for cerebral arteriovenous malformations: Trends in Nationwide outcomes from 2000 to 2009. **Neurosurgical Focus**, v. 33, n. 1, p. E11, July 2012.

DELEV, D. et al. NOTCH4 gene polymorphisms as potential risk factors for brain arteriovenous malformation development and hemorrhagic presentation. **Journal of Neurosurgery**, v. 126, n. 5, p. 1552-1559, May 2017.

DERDEYN, C. P. et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 48, n. 8, p. e200-e224, Aug. 2017.

DIAS, M. S.; SEKHAR, L. N. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. **Neurosurgery**, v. 27, n. 6, p. 855-866, Dec. 1990.

DING, D. et al. International multicenter cohort study of pediatric brain arteriovenous malformations. Part 1: Predictors of hemorrhagic presentation. **Journal of Neurosurgery Pediatrics**, v. 19, n. 2, p. 127-135, Feb. 2017a.

DING, D. et al. Stereotactic Radiosurgery for ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) - eligible Spetzler-Martin Grade I and II Arteriovenous Malformations: A Multicenter Study. **World Neurosurgery**, v. 102, p. 507-517, June 2017b.

DUMONT, T. M. et al. A proposed grading system for endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: Buffalo score. **Surgical Neurology International**, v. 6, p. 3, Jan. 2015.

DUONG, D. H. et al. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 29, n. 6, p. 1167-1176, June 1998.

ELIAVA, S. et al. Treatment of Brain Arteriovenous Malformations with Hemodynamic Aneurysms: A Series of 131 Consecutive Cases. **World Neurosurgery**, v. 110, p. e917-e927, Feb. 2018.

ELLIS, M. J. et al. Angioarchitectural features associated with hemorrhagic presentation in pediatric cerebral arteriovenous malformations. **Journal of Neuro Interventional Surgery**, v. 5, n. 3, p. 191-195, May 2013.

ENAM, S. A.; MALIK, G. M. Association of cerebral arteriovenous malformations and spontaneous occlusion of major feeding arteries: clinical and therapeutic implications. **Neurosurgery**, v. 45, n. 5, p. 1105-1112, Nov. 1999.

ESSIG, M. et al. Arteriovenous malformations: assessment of gliotic and ischemic changes with fluid-attenuated inversion-recovery MRI. **Investigative Radiology**, v. 35, n. 11, p. 689-694, Nov. 2000.

FARRELL, B. et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 54, n. 12, p. 1044-1054, Dec. 1991.

FLEETWOOD, I. G. et al. Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: natural history. **Journal of Neurosurgery**, v. 98, n. 4, p. 747-750, Apr. 2003.

FLEMMING, K. D.; LANZINO, G. Management of Unruptured Intracranial Aneurysms and Cerebrovascular Malformations. **Continuum: lifelong learning in neurology**, v. 23, n. 1 (Cerebrovascular Disease), p. 181-210, Feb. 2017.

FOK, E. W. S. et al. Angiographic factors associated with haemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformation in a Chinese paediatric population. **Hong Kong Medical Journal**, v. 21, n. 5, p. 401-406, Oct. 2015.

FORSTER, D. M.; STEINER, L.; HÅKANSON, S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. **Journal of Neurosurgery**, v. 37, n. 5, p. 562-570, Nov. 1972.

FRANCISCATTO, A. C. et al. Replication Study of Polymorphisms Associated with Brain Arteriovenous Malformation in a Population From South of Brazil. **Cureus**, v. 8, n. 2, Article ID: e508, p. 11, Feb. 2016.

FRIEDLANDER, R. M. Arteriovenous malformations of the brain. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 26, p. 2704-2712, June 2007.

FUKUDA, K. et al. Multicenter assessment of morbidity associated with cerebral arteriovenous malformation hemorrhages. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, v. 9, n. 7, p. 664-668, July 2017.

FULLERTON, H. J. et al. Long-Term Hemorrhage Risk in Children Versus Adults with Brain Arteriovenous Malformations. **Stroke**, v. 36, n. 10, p. 2099-2104, Oct. 2005.

FULTS, D.; KELLY, D. L. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: A clinical study. **Neurosurgery**, v. 15, n. 5, p. 658-662, Nov. 1984.

GABRIEL, R. A. et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. **Stroke**, v. 41, n. 1, p. 21-26, Jan. 2010.

GARRETSON, H. D. Intracranial arteriovenous malformations. In: WILKINS, R. H.; RENGACHARY, S. S. (Ed.). **Neurosurgery**. New York: McGraw-Hill, 1985. v. 2, p. 1448-1458.

GE, M. et al. Association of ACVRL1 Genetic Polymorphisms with Arteriovenous Malformations: A Case-Control Study and Meta-Analysis. **World Neurosurgery**, v. 108, p. 690-697, Dec. 2017.

GEIBPRASERT, S. et al. Radiologic assessment of brain arteriovenous malformations: what clinicians need to know. **Radiographics**, v. 30, n. 2, p. 483-501, Mar./Apr. 2010.

GENTILI, F. et al. A Multidisciplinary approach to the treatment of brain vascular malformations. In: SYMON L. et al. (Ed.). **Advances and Technical Standards in Neurosurgery**. Vienna: Springer, 1992. v. 19. cap. 6, p. 179-207. Série Advances and Technical Standards in Neurosurgery.

GOEL, A.; D'SOUZA, D. **Cerebral vascular malformations**. Disponível em: <<http://www.radiopaedia.org/articles/cerebral-vascular-malformations>>. Acesso em: 05 maio 2016.

GRAF, C. J.; PERRET, G. E.; TORNER, J. C. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. **Journal of Neurosurgery**, v. 58, n. 3, p. 331-337, Mar. 1983.

GRIFFITHS, P. D. et al. Cerebellar arteriovenous malformations in children. **Neuroradiology**, v. 40, n. 5, p. 324-331, May 1998.

GROEN, R. J.; VAN ALPHEN, H. A. Venous drainage in hemorrhage from AVMs. **Journal of Neurosurgery**, v. 77, n. 5, p. 822-823, Nov. 1992.

GROSS, B. A.; DU, R. Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. **Neurosurgery**, v. 71, n. 2, p. 349-356, Aug. 2012.

GROSS, B. A.; DU, R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. **Journal of Neurosurgery**, v. 118, n. 2, p. 437-443, Feb. 2013.

GUIDETTI, B.; DELITALA, A. Intracranial arteriovenous malformations. Conservative and surgical treatment. **Journal of Neurosurgery**, v. 53, n. 2, p. 149-152, Aug. 1980.

GUO, Y. et al. Silent intralesional microhemorrhage as a risk factor for brain arteriovenous malformation rupture. **Stroke**, v. 43, n. 5, p. 1240-1246, May 2012.

HALIM, A. X. et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. **Stroke**, v. 35, n. 7, p. 1697-1702, July 2004.

HAN, P. P.; PONCE, F. A.; SPETZLER, R. F. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. **Journal of Neurosurgery**, v. 98, n. 1, p. 3-7, Jan. 2003.

HANAKITA, S. et al. The long-term outcomes of radiosurgery for arteriovenous malformations in pediatric and adolescent populations. **Journal of Neurosurgery Pediatrics**, v. 16, n. 2, p. 222-231, Aug. 2015.

HANAKITA, S. et al. Risk Reduction of Cerebral Stroke After Stereotactic Radiosurgery for Small Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. **Stroke**, v. 47, n. 5, p. 1247-1252, May 2016.

HARTMANN, A. et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. **Stroke**, v. 29, n. 5, p. 931-934, May 1998.

HARTMANN, A. et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 33, n. 7, p. 1816-1820, July 2002.

HASHIMOTO, N.; NOZAKI, K. Do cerebral arteriovenous malformations recur after angiographically confirmed total extirpation? **Critical Reviews in Neurosurgery**, v. 9, n. 3, p. 141-146, May 1999.

HERNÁNDEZ, R. A. et al. Cerebellar Arteriovenous Malformations: Anatomic Subtypes, Surgical Results, and Increased Predictive Accuracy of the Supplementary Grading System. **Neurosurgery**, v. 71, n. 6, p. 1111-1124, Dec. 2012.

HERNESNIEMI, J. A. et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. **Neurosurgery**, v. 63, n. 5, p. 823-831, Nov. 2008.

HETTS, S. W. et al. Influence of Patient Age on Angioarchitecture of Brain Arteriovenous Malformations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 7, p. 1376-1380, July 2014.

HOFMEISTER, C. et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. **Stroke**, v. 31, n. 6, p. 1307-1310, June 2000.

HÖLLERHAGE, H. G. Venous drainage system and risk of hemorrhage from AVMs. **Journal of Neurosurgery**, v. 77, n. 4, p. 652-654, Oct. 1992.

HONG, C. S. et al. Intervention for A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA) - Eligible patients: An evidence-based review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 150, p. 133-138, Nov. 2016.

HORTON, J. A. et al. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 27, n. 6, p. 867-872, Dec. 1990.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA). **Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para adultos e para responsáveis**. Disponível em: <<https://www.hcpa.edu.br/content/view/1586/1108/>>. Acesso em: 24 mar. 2017.

ILLIES, T. et al. Persistent hemodynamic changes in ruptured brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 43, n. 11, p. 2910-2915, Nov. 2012.

ITOYAMA, Y. et al. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: Study of 50 cases. **Journal of Neurosurgery**, v. 71, n. 6, p. 805-809, Dec. 1989.

JAYARAMAN, M. V. et al. Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: is treatment justified? **Stroke**, v. 38, n. 2, p. 325-329, Feb. 2007.

JAYARAMAN, M. V. et al. Reporting standards for angiographic evaluation and endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. **Journal of Neuro Interventional Surgery**, v. 4, n. 5, p. 325-330, Sept. 2012.

JIAO, Y. et al. A supplementary grading scale combining lesion-to-eloquence distance for predicting surgical outcomes of patients with brain arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 128, n. 2, p. 530-540, Feb. 2018.

JIMENEZ, J. E. et al. Role of follow-up imaging after resection of brain arteriovenous malformations in pediatric patients: a systematic review of the literature. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v. 19, n. 2, p. 149-156, Feb. 2017.

JOINT WRITING GROUP OF THE TECHNOLOGY ASSESSMENT COMMITTEE AMERICAN SOCIETY OF INTERVENTIONAL AND THERAPEUTIC NEURORADIOLOGY et al. Reporting Terminology for Brain Arteriovenous Malformation Clinical and Radiographic Features for Use in Clinical Trials. **Stroke**, v. 32, n. 6, p. 1430-1442, June 2001.

JORDAN, J. A. et al. Predictors of Hemorrhagic Complications from Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. **Interventional Neuroradiology**, v. 20, n. 1, p. 74-82, Jan./Feb. 2014.

JOSEPHSON, C. B. et al. Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, Article ID: CD009372, p. 55, Sept. 2014.

KADER, A. et al. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 34, n. 5, p. 801-808, May 1994.

KANDAI, S.; ABDULLAH, M. S.; NAING, N. N. Angioarchitecture of Brain Arteriovenous Malformations and the Risk of Bleeding: An Analysis of Patients in Northeastern Malaysia. **Malaysian Journal of Medical Sciences**, v. 17, n. 1, p. 44-48, Jan./Mar. 2010.

KHALIL, A. et al. Brain Arteriovenous Malformation Recurrence - Recanalization or Rebirth? **World Neurosurgery**, v. 94, p. 581.e1-581.e4, Oct. 2016.

KILBOURN, K. J. et al. Case report of a de novo brainstem arteriovenous malformation in an 18-year-old male and review of the literature. **Neurosurgical Review**, v. 37, n. 4, p. 685-691, Oct. 2014.

KIM, L. J. et al. Postembolization neurological deficits in cerebral arteriovenous malformations: Stratification by arteriovenous malformation grade. **Neurosurgery**, v. 59, n. 1, p. 53-59, July 2006.

KIM, H. et al. (for the UCSF BAVM Study Project). Racial/ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. **Stroke**, v. 38, n. 9, p. 2430-2437, Sept. 2007.

KIM, H. et al. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformations. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 105, p. 199-206, 2008.

KIM, H. et al. Brain arteriovenous malformation biology relevant to hemorrhage and implication for therapeutic development. **Stroke**, v. 40, n. 3, supplement 1, p. S95-S97, Mar. 2009.

KIM, H. et al. Comparison of 2 approaches for determining the natural history risk of brain arteriovenous malformation rupture. **American Journal of Epidemiology**, v. 171, n. 12, p. 1317-1322, June 2010.

KIM, H. et al. (for the MARS Coinvestigators). Untreated brain arteriovenous malformation: Patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. **Neurology**, v. 83, n. 7, p. 590-597, Aug. 2014.

KIM, H. et al. Validation of the Supplemented Spetzler-Martin Grading System for Brain Arteriovenous Malformations in a Multicenter Cohort of 1009 Surgical Patients. **Neurosurgery**, v. 76, n. 1, p. 25-33, Jan. 2015.

KONDZIOLKA, D. et al. Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty-year experience. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 19, n. 1, p. 40-45, Feb. 1992.

KONDZIOLKA, D.; MCLAUGHLIN, M. R.; KESTLE, J. R. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 37, n. 5, p. 851-855, Nov. 1995.

KOO, H. W. et al. Clinical Features of Superficially Located Brain Arteriovenous Malformations with Transdural Arterial Communication. **Cerebrovascular Diseases**, v. 41, n. 3-4, p. 204-210, Mar. 2016.

KRAPF, H. et al. Spontaneous occlusion of a cerebral arteriovenous malformation: angiography and MR imaging: follow-up and review of the literature. **American Journal of Neuroradiology**, v. 22, n. 8, p. 1556-1560, Sept. 2001.

KRETSCHMER, T.; HEROS, R. C. Microsurgical Management of Arteriovenous Malformations. In: WINN, H. R. (Ed.). **Youmans Neurological Surgery**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier (Saunders), 2011. cap. 388, p. 4072-4087.

KUBALEK, R. et al. Cerebral arteriovenous malformations: influence of angioarchitecture on bleeding risk. **Acta Neurochirurgica**, v. 145, n. 12, p. 1045-1052, Dec. 2003.

LAAKSO, A. et al. Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 63, n. 2, p. 244-255, Aug. 2008.

LAAKSO, A. et al. Natural history of arteriovenous malformations: presentation, risk of hemorrhage and mortality. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 107, p. 65-69, 2010.

LAAKSO, A. et al. Risk of Hemorrhage in Patients with Untreated Spetzler-Martin Grade IV and V Arteriovenous Malformations: A Long-term Follow-up Study in 63 Patients. **Neurosurgery**, v. 68, n. 2, p. 372-378, Feb. 2011.

LAAKSO, A.; HERNESNIEMI, J. Arteriovenous Malformations: Epidemiology and Clinical Presentation. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 1-6, Jan. 2012.

LANGER, D. J. et al. Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 42, n. 3, p. 481-489, Mar. 1998.

LARSON III, T. C. Aneurismas Cerebrais e Malformações Cerebrovasculares. In: HAAGA, J. R. et al. (Org.). **TC e RM: Uma abordagem do corpo humano completo**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. v. 1 (Parte I: Cérebro e Meninges), cap. 5, p. 231-294.

LAWTON, M. T. et al. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. **Neurosurgery**, v. 66, n. 4, p. 702-713, Apr. 2010.

LEBLANC, R. et al. Magnetic resonance imaging of cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, p. 21, n. 1, p. 15-20, July 1987.

LEWIS, A. I.; TEW JR., J. M. Management of thalamic-basal ganglia and brainstem vascular malformations. **Clinical Neurosurgery**, v. 41, p. 83-111, 1994.

LI, G. et al. Risk factors of intracranial hemorrhage after brain AVM interventional therapy and its effects on prognosis. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 7, p. 11014-11019, July 2015.

LI, P. et al. Focal neurons: another source of vascular endothelial growth factor in brain arteriovenous malformation tissues? **Neurological Research**, v. 40, n. 2, p. 122-129, Feb. 2018.

LIU, X. J. et al. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. **Neurology**, v. 82, n. 20, p. 1798-1803, May 2014.

LO, E. H. Perfusion pressure and risk of AVM hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 78, n. 1, p. 156-158, Jan. 1993.

LV, X. et al. Endovascular Treatment Accounts for a Change in Brain Arteriovenous Malformation Natural History Risk. **Interventional Neuroradiology**, v. 16, n. 2, p. 127-132, June 2010.

LV, X. et al. Angioarchitectural characteristics of brain arteriovenous malformations with and without hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 76, n. 1-2, p. 95-99, July-Aug. 2011.

LV, X. et al. Patient Age, Hemorrhage Patterns, and Outcomes of Arteriovenous Malformation. **World Neurosurgery**, v. 84, n. 4, p. 1039-1044, Oct. 2015.

LV, X.; WANG, G. Review of de novo cerebral arteriovenous malformation: haemorrhage risk, treatment approaches and outcomes. **The Neuroradiology Journal**, v. 31, n. 3, p. 224-229, June 2018.

MA, L. et al. Periventricular Location as a Risk Factor for Hemorrhage and Severe Clinical Presentation in Pediatric Patients with Untreated Brain Arteriovenous Malformations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 8, p. 1550-1557, Aug. 2015.

MA, L. et al. Subsequent haemorrhage in children with untreated brain arteriovenous malformation: Higher risk with unbalanced inflow and outflow angioarchitecture. **European Radiology**, v. 27, n. 7, p. 2868-2876, July 2017a.

MA, L. et al. Morbidity after Hemorrhage in Children with Untreated Brain Arteriovenous Malformation. **Cerebrovascular Diseases**, v. 43, n. 5-6, p. 231-241, June 2017b.

MACDONALD, M. E. et al. Flow and pressure measurements in aneurysms and arteriovenous malformations with phase contrast MR imaging. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 34, n. 9, p. 1322-1328, Nov. 2016.

MAGRO, E. et al. Treatment of brain AVMS (TOBAS): A randomized controlled trial and registry. **Neurochirurgie**, v. 62, n. 4, p. 197-202, Aug. 2016.

MANSMANN, U. et al. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. **Neurosurgery**, v. 46, n. 2, p. 272-281, Feb. 2000.

MARKS, M. P. et al. Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. **Radiology**, v. 176, n. 3, p. 807-813, Sept. 1990.

MARKS, M. P. et al. Vascular characteristics of intracerebral arteriovenous malformations in patients with clinical steal. **American Journal of Neuroradiology**, v. 12, n. 3, p. 489-496, May/June 1991.

MARKS, M. P. et al. Intranidal aneurysms in cerebral arteriovenous malformations: evaluation and endovascular treatment. **Radiology**, v. 183, n. 2, p. 355-360, May 1992.

MAST, H. et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. **The Lancet**, v. 350, n. 9084, p. 1065-1068, Oct. 1997.

MCCORMICK, W. F. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 24, n. 4, p. 807-816, Apr. 1966.

MEISEL, H. J. et al. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from a series of 662 patients. **Neurosurgery**, v. 46, n. 4, p. 793-802, Apr. 2000.

MINAKAWA, T. et al. Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. **Neurosurgery**, v. 24, n. 1, p. 68-74, Jan. 1989.

MINE, S. et al. Risk factors for poor outcome of untreated arteriovenous malformation. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 7, n. 6, p. 503-506, Nov. 2000.

MIYASAKA, Y. et al. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 76, n. 2, p. 239-243, Feb. 1992.

MIYASAKA, Y. et al. Correlation between intravascular pressure and risk of hemorrhage due to arteriovenous malformations. **Surgical Neurology**, v. 39, n. 5, p. 370-373, May 1993.

MIYASAKA, Y. et al. Draining vein pressure increases and hemorrhage in patients with arteriovenous malformation. **Stroke**, v. 25, n. 2, p. 504-507, Feb. 1994.

MIYASAKA, Y. et al. The influence of vascular pressure and angiographic characteristics on haemorrhage from arteriovenous malformations. **Acta Neurochirurgica**, v. 142, n. 1, p. 39-43, Jan. 2000.

MOCCO, J. et al. Randomized clinical trials: the double-edged sword. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, v. 5, n. 5, p. 387-390, Sept. 2013.

MOFTAKHAR, P. et al. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. **Neurosurgery Focus**, v. 26, n. 5, p. E10, May 2009a.

MOFTAKHAR, P. et al. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. **Neurosurgery Focus**, v. 26, n. 5, p. E11, May 2009b.

MOHR, J. P. Brain arteriovenous malformations: children and adults. **Stroke**, v. 36, n. 10, p. 2060-2061, Oct. 2005.

MOHR, J. P. A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA). **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 103, p. 3-4, 2008.

MOHR, J. P.; YAGHI, S. Management of Unbled Brain Arteriovenous Malformation Study. **Neurologic Clinics**, v. 33, n. 2, p. 347-359, May 2015.

MOHR, J. P. et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9917, p. 614-621, Feb. 2014.

MOHR, J. P. et al. International ARUBA Investigators. Functional impairments for outcomes in a randomized trial of unruptured brain AVMs. **Neurology**, v. 89, n.14, p. 1499-1506, Oct. 2017.

MORALES-VALERO, S. F. et al. Are parenchymal AVMs congenital lesions? **Neurosurgical Focus**, v. 37, n. 3, p. E2, Sept. 2014.

MORGAN, M. Therapeutic Decision Making. In: WINN, H. R. (Ed.). **Youmans Neurological Surgery**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier (Saunders), 2011. cap. 385, p. 4034-4048.

MORGAN, M. K. et al. Factors Associated with Proximal Intracranial Aneurysms to Brain Arteriovenous Malformations: A Prospective Cohort Study. **Neurosurgery**, v. 78, n. 6, p. 787-792, June 2016.

MORGAN, M. K. et al. Critical review of brain AVM surgery, surgical results and natural history in 2017. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 8, p. 1457-1478, Aug. 2017.

MORRIS, Z. et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 339, n. 7720, Article ID: b3016, p. 7, Sept. 2009.

MPOTSARIS, A. et al. Interdisciplinary Clinical Management of High-Grade Arteriovenous Malformations and Ruptured Flow-Related Aneurysms in the Posterior Fossa. **Interventional Neuroradiology**, v. 16, n. 4, p. 400-408, Dec. 2010.

MURTHY, S. B. et al. Outcomes after intracerebral hemorrhage from arteriovenous malformations. **Neurology**, v. 88, n. 20, p. 1882-1888, May 2017.

NAGARAJA, S. et al. Brain arteriovenous malformations: measurement of nidal volume using a combination of static and dynamic magnetic resonance angiography techniques. **Neuroradiology**, v. 47, n. 5, p. 387-392, May 2005.

NAKAMURA, Y. et al. Alternatively Activated Macrophages Play an Important Role in Vascular Remodeling and Hemorrhaging in Patients with Brain Arteriovenous Malformation. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 25, n. 3, p. 600-609, Mar. 2016.

NATAF, F. et al. Angioarchitecture associated with haemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: a prognostic statistical model. **Neuroradiology**, v. 39, n. 1, p. 52-58, Jan. 1997.

NEYAZI, B. et al. Brain arteriovenous malformations: implications of CEACAM1-positive inflammatory cells and sex on hemorrhage. **Neurosurgical Review**, v. 40, n. 1, p. 129-134, Jan. 2017.

NIKOLAEV, S. I. et al. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 3, p. 250-261, Jan. 2018.

NISHINO, K. et al. Clinical characteristics of arteriovenous malformations in the cerebellopontine angle cistern. **Journal of Neurosurgery**, v. 126, n. 1, p. 60-68, Jan. 2017.

NIU, H. et al. Relationships between hemorrhage, angioarchitectural factors and collagen of arteriovenous malformations. **Neuroscience Bulletin**, v. 28, n. 5, p. 595-605, Oct. 2012.

NORNES, H.; GRIP, A. Hemodynamic aspects of cerebral Arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 53, n. 4, p. 456-464, Oct. 1980.

O'LYNNGER, T. M. et al. The effect of age on arteriovenous malformations in children and young adults undergoing magnetic resonance imaging. **Child's Nervous System**, v. 27, n. 8, p. 1273-1279, Aug. 2011.

OKAMOTO, S.; HANDA, H.; HASHIMOTO, N. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. **Surgical Neurology**, v. 22, n. 4, p. 335-340, Oct. 1984.

ONDRA, S. L. et al. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. **Journal of Neurosurgery**, v. 73, n. 3, p. 387-391, Sept. 1990.

OSBUN, J. W.; REYNOLDS, M. R.; BARROW, D. L. Arteriovenous malformations: epidemiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation. In: SPETZLER, R. F.; MOON, K.; ALMEFTY, R. O. (Ed.). **Arteriovenous and Cavernous Malformations**. Amsterdam, Oxford, Cambridge: Elsevier, 2017. v. 143, cap. 3, p. 25-29. Série Handbook of Clinical Neurology.

OSTFELD, A. A review of stroke epidemiology. **Epidemiology Review**, v. 2, n. 1, p. 136-152, Jan. 1980.

OZPINAR, A.; MENDEZ, G.; ABLA, A. A. Epidemiology, genetics, pathophysiology, and prognostic classifications of cerebral arteriovenous malformations. In: SPETZLER, R. F.; MOON, K.; ALMEFTY, R. O. (Ed.). **Arteriovenous and Cavernous Malformations**. Amsterdam, Oxford, Cambridge: Elsevier, 2017. v. 143, cap. 1, p. 5-13. Série Handbook of Clinical Neurology.

PABANEY, A. H. et al. Development of De Novo Arteriovenous Malformation Following Ischemic Stroke: Case Report and Review of Current Literature. **World Neurosurgery**, v. 96, p. 608.e5-608.e12, Dec. 2016.

PADILLA-VAZQUEZ, F. et al. A proposed classification for assessing rupture risk in patients with intracranial arteriovenous malformations. **Surgical Neurology International**, v. 8, p. 303, Dec. 2017.

PAN, J. et al. Angioarchitectural characteristics associated with initial hemorrhagic presentation in supratentorial brain arteriovenous malformations. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 11, p. 1959-1963, Nov. 2013.

PARKHUTIK, V. et al. Postradiosurgery hemorrhage rates of arteriovenous malformations of the brain: influencing factors and evolution with time. **Stroke**, v. 43, n. 5, p. 1247-1252, May 2012.

PAWLIKOWSKA, L. et al. Apolipoprotein E ϵ 2 is Associated with New Hemorrhage Risk in Brain Arteriovenous Malformations. **Neurosurgery**, v. 58, n. 5, p. 838-843, May 2006.

PEKMEZCI, M. et al. Morphometric characterization of brain arteriovenous malformations for clinical and radiological studies to identify silent intralesional microhemorrhages. **Clinical Neuropathology**, v. 35, n. 3, p. 114-121, May/June 2016.

PELLETTIERI, L. et al. Surgical versus conservative treatment of intracranial arteriovenous malformations: A study in surgical decision-making. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 29, p. 1-86, 1979.

PERATA, H. J.; TOMSICK, T. A.; TEW JR., J. M. Feeding artery pedicle aneurysms: association with parenchymal hemorrhage and arteriovenous malformation in the brain. **Journal of Neurosurgery**, v. 80, n. 4, p. 631-634, Apr. 1994.

PERRET, G.; NISHIOKA, H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. **Journal of Neurosurgery**, v. 25, n. 4, p. 467-490, Oct. 1966.

PESCHILLO, S. et al. Brain AVMs: an endovascular, surgical, and radiosurgical update. **The Scientific World Journal**, v. 2014, Article ID: 834931, p. 6, Oct. 2014.

PETRIDIS, A. K. et al. Demographic distribution of hospital admissions for brain arteriovenous malformations in Germany – estimation of the natural course with the big-data approach. **Acta Neurochirurgica**, v. 158, n. 4, p. 791-796, Apr. 2016.

PLATZ, J. et al. Frequency, risk of hemorrhage and treatment considerations for cerebral arteriovenous malformations with associated aneurysms. **Acta Neurochirurgica**, v. 156, n. 11, p. 2025-2034, Nov. 2014.

POLLOCK, B. E. et al. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 27, n. 1, p. 1-6, Jan. 1996.

POLLOCK, B. E.; FLICKINGER, J. C. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. **Neurosurgery**, v. 63, n. 2, p. 239-243, Aug. 2008.

PORRAS, J. L. et al. Hemorrhage Risk of Brain Arteriovenous Malformations during Pregnancy and Puerperium in a North American Cohort. **Stroke**, v. 48, n. 6, p. 1507-1513, June 2017.

PUTMAN, C. M. et al. Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). **American Journal of Neuroradiology**, v. 17, n. 9, p. 1733-1742, Oct. 1996.

QUICK, C. M. et al. Relationship of nidus vessel radius and wall thickness to brain arteriovenous malformation hemorrhage. **Neurological Research**, v. 24, n. 5, p. 495-500, July 2002.

RAMMOS, S. K. et al. Aneurysms Associated with Brain Arteriovenous Malformations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 37, n. 11, p. 1966-1971, Nov. 2016.

RANKIN, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. III. Diagnosis and treatment. **Scottish Medical Journal**, v. 2, n. 6, p. 254-268, June 1957.

REDEKOP, G. et al. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 89, n. 4, p. 539-546, Oct. 1998.

ROSSITTI, S.; SVENDSEN, P. Shear stress in cerebral arteries supplying arteriovenous malformations. **Acta Neurochirurgica**, v. 137, n. 3-4, p. 138-145, Sept. 1995.

- RUSSIN, J.; SPETZLER, R. Commentary: The Aruba Trial. **Neurosurgery**, v. 75, n. 1, p. E96-E98, July 2014.
- RUTLEDGE, W. C. et al. Hemorrhage Rates and Risk Factors in the Natural History Course of Brain Arteriovenous Malformations. **Translational Stroke Research**, v. 5, n. 5, p. 538-542, Oct. 2014.
- SAHLEIN, D. H. et al. Features Predictive of Brain Arteriovenous Malformation Hemorrhage. Extrapolation to a Physiologic Model. **Stroke**, v. 45, n. 7, p. 1964-1970, July 2014.
- SANTOS, M. L. et al. Angioarchitecture and Clinical Presentation of Brain Arteriovenous Malformations. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 67, n. 2-A, p. 316-321, June 2009.
- SEDAIN, G. **Cranial Avm: Classification and Management Strategies**. 2008. Disponível em: <<http://www.aiimsnets.org/NeurosurgeryEducation/NeurosurgicalSpecialties/Skullbaseandvascularneurosurgery/intracranialAVM/CRANIALAVM.pdf>>. Acesso em: 08 maio 2016.
- SHALABY, F. et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. **Nature**, v. 376, n. 6535, p. 62-66, July 1995.
- SHI, S. et al. De novo AVM formation following venous sinus thrombosis and prior AVM resection in adults: report of 2 cases. **Journal of Neurosurgery**, v. 128, n. 2, p. 506-510, Feb. 2018.
- SHIDOH, S. et al. De Novo Arteriovenous Malformation after Aneurysm Clipping. **NMC Case Report Journal**, v. 4, n. 3, p. 89-92, July 2017.
- SHOTAR, E. et al. Early Rebleeding after Brain Arteriovenous Malformation Rupture, Clinical Impact and Predictive Factors: A Monocentric Retrospective Cohort Study. **Cerebrovascular Diseases**, v. 44, n. 5-6, p. 304-312, Dec. 2017.
- SINGH, R. et al. Time resolved computed tomography angiography in the evaluation of brain arteriovenous malformation: a feasibility study. **The Neuroradiology Journal**, v. 31, n. 3, p. 230-234, June 2018.
- SONG, J. P. et al. Epidemiological Features of Nontraumatic Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in China: A Nationwide Hospital-based Multicenter Study. **Chinese Medical Journal**, v. 130, n. 7, p. 776-781, Apr. 2017.
- SPEARS, J. et al. A discriminative prediction model of neurological outcome for patients undergoing surgery of brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 37, n. 6, p. 1457-1464, June 2006.
- SPETZLER, R. F. et al. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 76, n. 6, p. 918-923, June 1992.
- SPETZLER, R. F.; MARTIN, N. A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 65, n. 4, p. 476-483, Oct. 1986.

SPETZLER, R. F.; PONCE, F. A. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 114, n. 3, p. 842-849, Mar. 2011.

STAPF, C. et al. Incident hemorrhage risk of brain arteriovenous malformations located in the arterial border zones. **Stroke**, v. 31, n. 10, p. 2365-2368, Oct. 2000.

STAPF, C. et al. Incidence of adult brain arteriovenous malformation hemorrhage in a prospective population-based stroke survey. **Cerebrovascular Diseases**, v. 13, n. 1, p. 43-46, Jan. 2002a.

STAPF, C. et al. Concurrent arterial aneurysms in brain arteriovenous malformations with haemorrhagic presentation. **Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry**, v. 73, n. 3, p. 294-298, Sept. 2002b.

STAPF, C. et al. Dysplastic vessels after surgery for brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 33, n. 4, p. 1053-1056, Apr. 2002c.

STAPF, C. et al. Effect of Age on Clinical and Morphological Characteristics in Patients with Brain Arteriovenous Malformation. **Stroke**, v. 34, n. 11, p. 2664-2669, Nov. 2003a.

STAPF, C. et al. (for the New York Islands AVM Study Collaborators). The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. **Stroke**, v. 34, n. 5, p. e29-e33, May 2003b.

STAPF, C. et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. **Neurology**, v. 66, n. 9, p. 1350-1355, May 2006a.

STAPF, C. et al. Invasive treatment of unruptured brain arteriovenous malformations is experimental therapy. **Current Opinion in Neurology**, v. 19, n. 1, p. 63-68, Feb. 2006b.

STAPF, C. The rationale behind "A Randomized Trial of Unruptured Brain AVMs (ARUBA)". **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 107, p. 83-85, 2010.

STAPF, C. et al. Management of brain arteriovenous malformations - author's reply. **The Lancet**, v. 383, n. 9929, p. 1635-1636, May 2014.

STARKE, R. M. et al. Adjuvant embolization with N-butyl Cyanoacrylate in the treatment of cerebral arteriovenous malformations: outcomes, complications, and predictors of neurologic deficits. **Stroke**, v. 40, n. 8, p. 2783-2790, Aug. 2009.

STARKE, R. M. et al. Adjuvant Endovascular Management of Brain Arteriovenous Malformations. In: YOUMANS, J. R.; WINN, H. R. (Ed.). **Youmans Neurological Surgery**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier (Saunders), 2011a. cap. 386, p. 4049-4064.

STARKE, R. M. et al. Endovascular Management of Arteriovenous Malformations for Cure. In: YOUMANS, J. R.; WINN, H. R. (Ed.). **Youmans Neurological Surgery**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier (Saunders), 2011b. cap. 387, p. 4065-4071.

STARKE, R. M. et al. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: Analysis of 1012 treated patients. **Journal of Neurosurgery**, v. 119, n. 4, p. 981-987, Oct. 2013.

STEFANI, M. A. **Análise de fatores da angioarquitetura presentes em malformações arteriovenosas cerebrais associados a manifestação clínica inicial hemorrágica**. 2001. 138 f. Tese (Doutorado em Medicina) - Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/2280>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

STEFANI, M. A. et al. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. **Stroke**, v. 33, n. 4, p. 920-924, Apr. 2002a.

STEFANI, M. A. et al. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. **Stroke**, v. 33, n. 5, p. 1220-1224, May 2002b.

STEFANI, M. A.; LEHMANN, M. F.; FRACASSO, G. L. Malformações vasculares cerebrais: diagnóstico e tratamento. In: CHAVES, M. L. F.; FINKELSZTEJN, A.; STEFANI, M. A. (Org.). **Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia**. Porto Alegre: Artmed, 2008. cap. 47, p. 634-642.

STEIN, B. M.; KADER, A. (Honored guest lecture) Intracranial arteriovenous malformations. **Clinical Neurosurgery**, v. 39, p. 76-113, Jan. 1992.

STEIN, K. P. et al. Associated Aneurysms in Supratentorial Arteriovenous Malformations: Impact of Aneurysm Size on Haemorrhage. **Cerebrovascular Diseases**, v. 39, n. 2, p. 122-129, Feb. 2015.

STEIN, K. P. et al. Associated Aneurysms in Infratentorial Arteriovenous Malformations: Role of Aneurysm Size and Comparison with Supratentorial Lesions. **Cerebrovascular Diseases**, v. 41, n. 5-6, p. 219-225, Apr. 2016.

STEINMEIER R. et al. Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 24, n. 2, p. 193-200, Feb. 1989.

STURIALE, C. L. et al. Relevance of bleeding pattern on clinical appearance and outcome in patients with hemorrhagic brain arteriovenous malformations. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 324, n. 1-2, p. 118-123, Jan. 2013.

SUN, B. et al. The rs9509 polymorphism of MMP-9 is associated with risk of hemorrhage in brain arteriovenous malformations. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 9, p. 1287-1290, Sept. 2012.

SUSSMAN, E. S. et al. Interventional therapy for brain arteriovenous malformations before and after ARUBA. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 37, p. 54-56, Mar. 2017.

TAKAGI, Y. et al. Differential gene expression in relation to the clinical characteristics of human brain arteriovenous malformations. **Neurologia medico-chirurgica**, v. 54, n. 3, p. 163-175, Mar. 2014.

TAMAKI, N. et al. Cerebral arteriovenous malformations: Factors influencing the surgical difficulty and outcome. **Neurosurgery**, v. 29, n. 6, p. 856-863, Dec. 1991.

TASIC, G. et al. Natural Course of the Arteriovenous Malformations of the Brain Initially Presented by Hemorrhage: Analysis of a Clinical Series of 39 Patients. **Turkish Neurosurgery**, v. 21, n. 3, p. 280-289, 2011.

TAYLOR, B. et al. Underlying effect of age on outcome differences in arteriovenous malformation-associated intracerebral hemorrhage. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 526-529, Mar. 2015.

TEASDALE, G. et al. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 8, p. 844-854, Aug. 2014.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. **The Lancet**, v. 304, n. 7872, p. 81-84, July 1974.

THE ARTERIOVENOUS MALFORMATION STUDY GROUP. Arteriovenous malformations of the brain in adults. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 23, p. 1812-1818, June 1999.

THOMAS, J. M. et al. Genetic and epigenetic mechanisms in the development of arteriovenous malformations in the brain. **Clinical Epigenetics**, v. 8, n. 1, p. 78, July 2016.

TONG, X. et al. Brain arteriovenous malformations in elderly patients: clinical features and treatment outcome. **Acta Neurochirurgica**, v. 157, n. 10, p. 1645-1654, Oct. 2015.

TONG, X. et al. The Effect of Age, Sex, and Lesion Location on Initial Presentation in Patients with Brain Arteriovenous Malformations. **World Neurosurgery**, v. 87, p. 598-606, Mar. 2016.

TORNÉ, R. et al. Posterior fossa arteriovenous malformations: Significance of higher incidence of bleeding and hydrocephalus. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 134, p. 37-43, July 2015.

TRANVINH, E. et al. Contemporary Imaging of Cerebral Arteriovenous Malformations. **American Journal of Roentgenology**, v. 208, n. 6, p. 1320-1330, June 2017.

TURJMAN, F. et al. Aneurysm related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients. **American Journal of Neuroradiology**, v. 15, n. 9, p. 1601-1605, Oct. 1994.

TURJMAN, F. et al. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 37, n. 5, p. 856-862, Nov. 1995.

VAN BEIJNUM, J. et al. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. **Brain**, v. 132, n. 2, p. 537-543, Feb. 2009.

VAN BEIJNUM, J. et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 306, n. 18, p. 2011-2019, Nov. 2011.

VAN BEIJNUM, J. et al. Relative risk of hemorrhage during pregnancy in patients with brain arteriovenous malformations. **International Journal of Stroke**, v. 12, n. 7, p. 741-747, Oct. 2017.

VAN SWIETEN, J. C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke**, v. 19, n. 5, p. 604-607, May 1988.

VIÑUELA, F. et al. Stenotic and occlusive disease of the venous drainage system of deep brain AVMs. **Journal of Neurosurgery**, v. 63, n. 2, p. 180-184, Aug. 1985.

WEDDERBURN, C. J. et al. Outcome after interventional or conservative management of unruptured brain arteriovenous malformations: a prospective, population-based cohort study. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 3, p. 223-230, Mar. 2008.

WEISSLEDER, R. et al. Neurologic Imaging. In: WEISSLEDER, R. et al. **Primer of Diagnostic Imaging**. 4. ed. rev. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. cap. 6 (Section of vascular disease), p. 510-527.

WILKINS, R. H. Natural history of intracranial vascular malformations: a review. **Neurosurgery**, v. 16, n. 3, p. 421-430, Mar. 1985.

WILLINSKY, R. et al. Brain arteriovenous malformations: analysis of the angio-architecture in relationship to hemorrhage (based on 152 patients explored and/or treated at the hospital de Bicêtre between 1981 and 1986). **Journal of Neuroradiology**, v. 15, n. 3, p. 225-237, Jan. 1988.

WINKLER, E. A. et al. Reductions in brain pericytes are associated with arteriovenous malformation vascular instability. **Journal of Neurosurgery**, v. 129, n. 6, p. 1464-1474, Dec. 2018.

YAMADA, S. et al. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 107, n. 5, p. 965-972, Nov. 2007.

YANG, W. et al. Racial Associations with Hemorrhagic Presentation in Cerebral Arteriovenous Malformations. **World Neurosurgery**, v. 84, n. 2, p. 461-469, Aug. 2015.

YANG, W. et al. Delayed Hemorrhage After Treatment of Brain Arteriovenous Malformations (AVMs). **World Neurosurgery**, v. 87, p. 98-109, Mar. 2016.

YOUNG, A. M. H. et al. The Diagnosis and Management of Brain Arteriovenous Malformations in a Single Regional Center. **World Neurosurgery**, v. 84, n. 6, p. 1621-1628, Dec. 2015.

ZHANG, R.; ZHU, W.; SU, H. Vascular Integrity in the Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformation. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v. 121, p. 29-35, 2016.

ZHOU, S. et al. DNA Methylation of the PDGFD Gene Promoter Increases the Risk for Intracranial Aneurysms and Brain Arteriovenous Malformations. **DNA and Cell Biology**, v. 36, n. 6, p. 436-442, June 2017.

ARTIGO EM INGLÊS

O artigo de pesquisa apresentado a seguir foi originalmente publicado no periódico *Annals of Clinical and Translational Neurology*, no período entre o final de 2018 e início de 2019. Este periódico é publicado pela *Wiley Periodicals Inc.*, em nome da *American Neurological Association*© (Associação Neurológica Americana). A citada revista médica é de livre acesso (artigos abertos gratuitamente), estando disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/23289503>>.

Os artigos publicados nesta revista são disponibilizados sob os termos da *Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License* (ou *Attribution-NoDerivatives 4.0 International*; Licença de Atribuição Não Comercial “NoDerivs” da Creative Commons; ou Atribuição Sem Derivações 4.0 Internacional), disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/23289503/homepage/custom_copy.htm> e/ou em <<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>>.

De acordo com as regras da revista *Annals of Clinical and Translational Neurology* (publicação de *Wiley Periodicals Inc.*), em sua seção “Licença de acesso aberto e direitos autorais” (*Open Access License and Copyright*; disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/23289503/homepage/custom_copy.htm>), os direitos autorais ou *copyright* em qualquer artigo publicado por um periódico de acesso aberto da *Wiley* são retidos pelo(s) autor(es). Da mesma forma, os autores concedem à editora *Wiley* licença para publicar o artigo e identificar-se como o editor original. Além disso, o(s) autor(es) concedem a qualquer pessoa o direito de usar o artigo livremente desde que ele não seja utilizado para fins comerciais, sua integridade seja mantida e seus autores originais, detalhes de citação e editor(a) sejam identificados.

O atual artigo publicado foi formatado e adequado (de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT) pelo autor deste trabalho de Pós-Graduação, sendo esta versão apresentada no idioma original de publicação internacional (Inglês), para fazer parte desta dissertação de Mestrado.

RESEARCH ARTICLE

©2019 The Authors. Annals of Clinical and Translational Neurology, published by Wiley Periodicals Inc. on behalf of the American Neurological Association. DOI: 10.1002/acn3.723

GRADES OF BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND RISK OF HEMORRHAGE AND DEATH

*Marco Antonio Stefani, MD, PhD⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾, Diego Sgarabotto Ribeiro, MD⁽¹⁾⁽⁴⁾, Jay P. Mohr, MD, MSc⁽⁵⁾.

¹Postgraduate program in surgical sciences at the Faculty of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

²Department of Morphological Sciences of the Institute of Basic Health Sciences at the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³Neurosurgeon at Moinhos de Vento Hospital, Porto Alegre, Brazil.

⁴Radiologist and Neuroradiologist, Porto Alegre, Brazil.

⁵Neurologist at the Institute of Neurology at the Columbia University Medical Center, in New York, USA.

*Correspondence

Marco Antonio Stefani. Department of Morphological Sciences, Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul. Address: 500, Sarmento Leite Street, Porto Alegre, RS, Brazil. Zip Code: 90020-090 Telephone: +55 (51) 3308 3146 / 3308 3915 Fax: +55 (51) 3308 3146 E-mails: marco.stefani@ufrgs.br / marco@stefani.med.br

Abstract: Objective: To assess the relationship of the grade of unruptured and untreated Brain Arteriovenous Malformations (AVMs), with the risk of subsequent stroke and death during follow-up. **Methods:** Prospective study conducted at the Neurological Institute of Columbia University Medical Center, in New York, USA. The current study was drawn from a cohort of adult patients with unruptured AVMs, who participated in the conservative treatment arm (medical management only for headache or seizures) of the randomized clinical trial of unruptured brain AVMs (ARUBA study). The grade of AVMs (Spetzler-Martin scale) was dichotomized into categories: AVMs of grades I and II were considered low-grade; AVMs of grades III and IV were considered high-grade. There were no grade V AVM patients in ARUBA. The primary outcome was symptomatic stroke (hemorrhagic or ischemic -

documented by imaging) or death. **Results:** The conservative treatment group had 123 patients (“as treated” analysis). Among these individuals, 71 (57.7%) had lesions characterized for this analysis as low-grade and 52 (42.2%) as high-grade. From the total of 10 (8.13%) primary outcomes, 3 (4.22%) occurred in low-grade AVMs and 7 (13.46%) in high-grade AVMs ($p = 0.0942$). **Conclusion:** Statistical analysis of the cohort of patients with unruptured and untreated AVMs from ARUBA study showed that the graduation categories (Spetzler-Martin) were not associated with the outcome of subsequent stroke or death.

Keywords: Cerebrovascular Disorders. Intracranial Arteriovenous Malformations. Intracranial Hemorrhages. Risk Factors.

Introduction

Brain Arteriovenous Malformations (AVMs) are complex lesions with potential to cause hemorrhagic and non-hemorrhagic events followed by devastating neurological deficits, long-term disability, and death (ALEXANDER et al., 2015; AL-SHAHI SALMAN et al., 2002; FOK et al., 2015; JOSEPHSON et al., 2014; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; NEYAZI et al., 2017 NIKOLAEV et al., 2018; WINKLER et al., 2018). Annual ICH rates in untreated AVMs range from about 2% to 4% (ABECASSIS et al., 2014; KONDZIOLKA; MCLAUGHLIN; KESTLE, 1995; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). These rates may vary according to several AVM characteristics, such as location, venous drainage, lesion size, presence of associated aneurysms or history of previous bleeding (KUBALEK et al., 2003; PLATZ et al., 2014). It has long been hypothesized that unruptured and untreated high-grade

AVMs may have a higher risk of subsequent bleeding than those of low-grade lesions.

The ARUBA study (MOHR et al., 2014) was registered in the database “www.clinicaltrials.gov”, under the number NCT00389181. Participation in the trial was approved by institutional committees or ethics committees in the 39 international institutions involved, and all participants gave informed consent prior to randomization (MOHR et al., 2014). The study received support, monitoring and funding from NIH and NINDS (National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, respectively). All outcome events were adjudicated by a 4-member panel of internationally-recognized clinicians experienced with AVM diagnosis and management. The ARUBA data quality was reviewed by an NINDS-appointed Data and Safety Monitoring Board (DSMB). Randomization was halted by the DSMB after 226 patients had been entered, with 223 of them participating in the trial long enough for outcome assessments to be made (MOHR et al., 2014).

The results of a randomized clinical trial involving brain AVMs discovered without having bled (unruptured) - ARUBA, offers an excellent opportunity for further studies on the risks of bleeding and intervention in unruptured AVMs. The purpose of the present study was to use the published trial data (from ARUBA) to assess the relationship between the grades (according to the Spetzler-Martin scale; SPETZLER; MARTIN, 1986) of unruptured and untreated brain AVMs and the risk of subsequent hemorrhagic stroke and death in the natural history of these lesions.

Methods

Prospective study conducted at the Neurological Institute of Columbia University Medical Center, New York, USA.

The ARUBA trial database (MOHR et al., 2014) consisted of two prospective randomized arms of AVM patients, one to receive conservative treatment alone (observation only, without intervention, medical therapy for headache or seizures) and the other to receive the same medical therapy but with intervention intended to eradicate the AVM. All patients had the AVMs characterized in relation to its angioarchitecture and stratified according to the Spetzler-Martin classification (SPETZLER; MARTIN, 1986), including lesion size, location in eloquent brain area and type of venous drainage as some of the evaluated parameters. The combined primary outcome was the occurrence of an event of symptomatic stroke (hemorrhagic or ischemic) or death from any cause in the evaluated patients. Intracranial hemorrhage (ICH) was characterized as an episode of focal neurological deficit, seizure or new onset headache, associated with hemorrhage imaging findings. A stroke or death outcome ended formal participation of the individual patient in the trial (MOHR et al., 2014). During ARUBA study, Kaplan-Meier curves of time from randomization to outcome event documented the course for those “as randomized” and a separate analysis was made for those “as treated” (MOHR et al., 2014).

The analysis of the current article used data from the conservative treatment arm of ARUBA (MOHR et al., 2014). The influence of the grades of brain AVMs, established by the classification of Spetzler and Martin (1986) on the risk of hemorrhagic stroke or death during the natural history of these lesions, was

examined. The ARUBA study (MOHR et al., 2014) provided data from its “as treated” analysis for the group receiving conservative treatment (unruptured and untreated AVMs). This group of patients had 125 individuals (MOHR et al., 2014). The data show the patients and their respective AVMs stratified according to the Spetzler-Martin classification grades and identify the number of primary outcomes that occurred in each of these grades.

Randomization to ARUBA was permitted based on Magnetic Resonance Imaging (MRI) alone. However, all but 2 patients also underwent catheter angiography. These two patients imaged by MRI alone (catheter angiography not available) had been randomized to the conservative arm, and the Spetzler-Martin grade was not available for them. Thus, the final sample of current study (“as treated” analysis) was composed of 123 patients with unruptured and untreated AVMs originated from ARUBA conservative treatment arm (Table 1).

Table 1 - The Spetzler-Martin classification and number of patients distributed in each grade with the respective number of outcomes occurred.

SPETZLER-MARTIN CLASSIFICATION	NUMBER OF PATIENTS¹	OUTCOME EVENTS²
GRADE I AVMs	37	2
GRADE II AVMs	34	1
GRADE III AVMs	34	3
GRADE IV AVMs	18	4
GRADE V AVMs	0	0

¹Total of 123 patients in ARUBA database who had angiographic data available to be classified according to the Spetzler-Martin system.

²Total of 10 outcomes occurred during the follow-up period.

Source: prepared by the authors.

Abbreviation: AVMs - Brain Arteriovenous Malformations.

For the present study, statistical analysis was made of data available from ARUBA study (MOHR et al., 2014). Using the AVM stratification according to the Spetzler-Martin scale, the lesion grade variable was dichotomized into categories:

AVMs of grades I and II of the Spetzler-Martin classification were considered low-grade AVMs; Spetzler-Martin grades III, IV and V AVMs were considered high-grade AVMs. In the available data there were no records of Spetzler-Martin grade V AVMs. Outcome variables of symptomatic stroke (hemorrhagic or ischemic) or death were also dichotomized according to their occurrence (yes, positive; no, negative). In a first step, data regarding to AVMs stratification in the Spetzler-Martin classification and the respective number of patients in each grade of this scale were obtained. Next, the number of patients in each AVM high and low grade category was calculated as follows: the number of patients whose lesions were classified in Spetzler-Martin grades I and II was summed to constitute the category of low-grade AVMs; the number of patients whose lesions were classified in Spetzler-Martin grades III and IV was summed to constitute the category of high-grade AVMs. In a second step, data regarding to the outcome over the follow-up period were extracted.

Statistical analysis was performed considering the categorical variables of high and low grade and correlating them with the occurrence of the outcome (stroke or death), in each of these graduation categories. According to the study hypothesis, the group of low-grade AVMs (Spetzler-Martin I and II) would represent patients not exposed to a higher risk of hemorrhagic stroke or death; the group of high-grade AVMs (Spetzler-Martin III, IV and V) would represent patients exposed to a higher risk of hemorrhagic stroke or death. Data analysis was performed using Fisher's exact test, conducted through GraphPad InStat statistical software (version 3 for Windows, GraphPad Software, San Diego, CA, USA; <http://www.graphpad.com>). The p value < 0.05 was used to consider the statistically significant results and 95% confidence intervals (CI) were used to display the results found.

Results

During the ARUBA study period, 226 patients were recruited (MOHR et al., 2014). However, the final sample of the population included in ARUBA was 223 patients, which were randomized with adequate follow-up data (MOHR et al., 2014). From this total, according to the study's original randomization, 114 were allocated to the prospective arm that received interventional treatment, and 109 were allocated to the conservative treatment arm. During ARUBA, some patients chose to change their treatment assignment from conservative to intervention or the opposite. The outcomes for these patients were reported “as treated” analysis, that is, as the treatment groups were actually composed. Therefore, drawing on the “as treated” cohort, the data analyzed in the present study was formed by these 125 individuals with unruptured and untreated AVMs. However, of 125 patients in the conservative treatment arm of ARUBA database (MOHR et al., 2014), the Spetzler-Martin scale grade was not available for two patients (catheter angiography not available at the time of inclusion in the study).

Of the total of 123 patients with unruptured and untreated lesions stratified into grades of the Spetzler-Martin scale, 71 (57.7%) AVMs were considered of low-grade (I and II) and 52 (42.2%) AVMs were considered of high-grade (III and IV). Primary outcome (symptomatic stroke or death from any cause) occurred in 10 (8.13%) of 123 patients randomized to receive conservative treatment. From this total of primary outcomes, among AVMs considered of low-grade, there were 3 (4.22%) events of symptomatic stroke or death; among AVMs considered to be of high-grade there were 7 (13.46%) events of symptomatic stroke or death (Table 2).

Table 2 - The total number of patients in AVMs grades categories and the number of primary outcomes identified during follow-up.

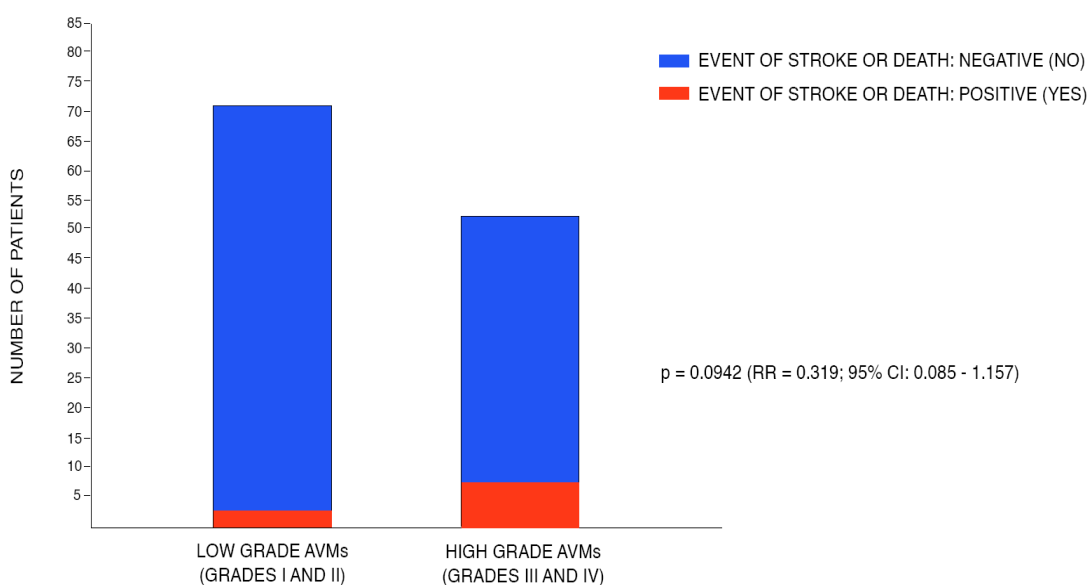
AVMs GRADUATION CATEGORIES	PATIENTS	OUTCOME EVENTS
LOW GRADE (SPETZLER-MARTIN GRADES I AND II)	71	3
HIGH GRADE (SPETZLER-MARTIN GRADES III AND IV)	52	7
TOTAL	123	10

Source: prepared by the authors.

Abbreviation: AVMs - Brain Arteriovenous Malformations.

The correlation of primary outcome occurrences between the two AVM Spetzler-Martin grades categories showed a p value of 0.0942 (RR = 0.319; 95% CI: 0.085 - 1.157), a result considered not statistically significant (Figure 1). This finding indicated that, in this cohort of patients with unruptured and untreated AVMs, the grading categories formed by the Spetzler-Martin classification were not associated with subsequent hemorrhagic stroke or death.

Figure 1 - AVMs Grades (Derived from the Spetzler-Martin Classification System) versus Primary Outcome. The graph relates AVMs grades categories (composed by the Spetzler-Martin scale) with the occurrence of primary outcome.



Source: adapted by the authors from GraphPad InStat (version 3, GraphPad Software, San Diego, CA, USA).
Abbreviation: AVMs - Brain Arteriovenous Malformations.

Discussion

The complexity of brain AVMs makes them a heterogeneous group of lesions, with several factors assumed possible to affect the risk of rupture with subsequent hemorrhagic stroke (ABECASSIS et al., 2014; HERNESNIEMI et al., 2008). Since brain AVMs can be associated with a potentially severe natural history (CENZATO et al., 2017), determining the rupture risk is crucial to establish the appropriate treatment (ALEXANDER et al., 2015; PEKMEZCI et al., 2016).

Cohort studies and meta-analyses have improved the ability to predict the hemorrhagic event in AVMs (FLEMMING; LANZINO, 2017). Several descriptions of angioarchitectural features of AVMs that would be associated with an increased hemorrhagic risk have been reported (FLEMMING; LANZINO, 2017), both as initial hemorrhagic presentation (LANGER et al., 1998; MIYASAKA et al., 1992; TAYLOR et al., 2015; TURJMAN et al., 1995) and during the natural course (subsequent, future hemorrhages) of AVMs (HERNESNIEMI et al., 2008; MORGAN et al., 2017; STEFANI et al., 2002b).

The ARUBA study (MOHR et al., 2014) provided the first results of a randomized trial involving unruptured brain AVMs. These results triggered a detailed examination of the relationship between Spetzler-Martin grades and the hemorrhagic outcome and clinical severity of these events. The AVM classification proposed by Spetzler and Martin (1986) allows to assess the complexity of these lesions and to estimate the risk related to surgical treatment. This classification system is currently the most widely used, due to its ease of application and its correlation with the prognosis (MORGAN et al., 2017). The Spetzler-Martin system relates morphology (size and venous drainage of the AVM) and localization (neurological eloquence of the brain adjacent to the AVM) in order to grade the lesion and predict its surgical

risk. The results from the present analysis indicates that the evaluated unruptured and untreated AVMs failed to show an association between the original grades of Spetzler-Martin scale and the occurrence of subsequent hemorrhagic stroke. Although not from a randomized sample, similar failure was reported by Padilla-Vazquez et al. (2017) and Tasic et al. (2011).

The risks and outcomes related to the natural history of high-grade AVMs (Spetzler-Martin grades IV and V) are of special interest, particularly considering the high risk of treatment of these lesions (LAAKSO et al., 2011). A prospective study investigating the natural history of 63 untreated high-grade AVMs found that 23 patients (37%) suffered subsequent bleeding, resulting in an annual mean hemorrhage rate of 3.3% for untreated high-grade lesions (LAAKSO et al., 2011). Malformations classified in grades IV and V (Spetzler-Martin) and with large sizes may have a higher prospective hemorrhagic rate (JAYARAMAN et al., 2007; STEFANI 2002b), but not in other studies (HAN; PONCE; SPETZLER, 2003; LAAKSO et al., 2011), demonstrating that there is no consensus on this subject.

Some authors have suggested that AVMs located in deep regions, such as the basal ganglia, the periventricular or intraventricular space, are at increased risk of bleeding (MAST et al., 1997; TURJMANN et al., 1995). Several locations of AVMs were associated with a higher occurrence of hemorrhage at the initial presentation, such as the cerebellum, brainstem, temporal lobe, insula, corpus callosum, the basal ganglia and ventricles (TONG et al.; 2016; TURJMAN et al., 1995). Yang et al. (2015) conducted a study seeking factors associated with hemorrhage in AVMs, observing that variables such as non-frontal lobar location, basal ganglia location or brainstem location were associated with hemorrhagic presentation in brain AVMs. Stefani et al. (2002a) reported that deep location was a factor significantly associated

with initial hemorrhage in AVMs, whereas Tong et al. (2016) verified that infratentorial and deep location may be associated with initial hemorrhage in AVMs. Ellis et al. (2013) observed that infratentorial location was independently associated with hemorrhagic presentation in pediatric AVMs. A retrospective study reported that hemorrhagic presentation was significantly more common in deep pediatric AVMs, located in the basal ganglia, thalamus and brainstem (DING et al., 2017).

Consistently implicated in subsequent hemorrhage related to AVMs would be infratentorial and deep cerebral location (ABECASSIS et al., 2014; HERNESNIEMI et al., 2008). Nevertheless, according to Santos et al. (2009) the incidence of hemorrhage related to the location of AVM *nidus* is controversial. Mohr and Yaghi (2015) stated that encephalic location appears to have no influence on the size, vascular complexity and tendency for hemorrhage of brain AVMs. Analyzing the natural history of AVMs, several studies did not show a relationship between location and bleeding risk (BROWN JR. et al., 1988; LAAKSO et al., 2011; PAN et al., 2013). Ma et al. (2015; 2017) analyzed pediatric patients with AVMs seeking risk factors for hemorrhagic presentation and subsequent hemorrhage (follow-up), obtaining conflicting results.

The venous characteristics of AVMs have been widely evaluated and implicated in the hemorrhage of these lesions (FLEETWOOD et al. 2003; JAYARAMAN et al., 2012). The association between deep venous drainage and a higher incidence of hemorrhagic presentation was reported by several studies (KADER et al., 1994; LANGER et al., 1998; MIYASAKA et al., 1992; PAN et al., 2013; TONG et al., 2015; TURJMAN et al., 1995). Studies involving pediatric AVM patients found that deep venous drainage was associated with hemorrhagic presentation (DING et al., 2017; ELLIS et al., 2013).

The studies of Alexander et al. (2015), Hernesniemi et al. (2008), Kubalek et al. (2003) e Padilla-Vazquez et al. (2017) supported previous reports that exclusively deep venous drainage in brain AVMs is more commonly associated with bleeding than exclusively superficial venous drainage or mixed venous drainage. However, the studies by Ma et al. (2015; 2017) analyzed characteristics of pediatric AVMs and showed that deep (and exclusively deep) venous drainage was not a predictor of hemorrhagic presentation in these lesions. The same authors (MA et al., 2017) also found that deep venous drainage did not affect the risk of subsequent rupture. More information is needed to delineate the role of complex venous features and its influence in the natural history of AVMs (ABECASSIS et al., 2014; ALEXANDER et al., 2015; MORGAN et al., 2017).

The issue of AVMs size and its relation to hemorrhagic risk in the natural history of these lesions has already been analyzed by several authors, with different results (BROWN JR. et al., 1988; CHALOUPKA; VIÑUELA; DUCKWILER, 1993; DUONG et al., 1998; LANGER et al., 1998). The association between size and hemorrhagic presentation, especially in the group of small AVMs (< 3cm), has already been suggested (GRAF; PERRET; TORNER, 1983; SPETZLER et al., 1992; YANG et al., 2015). In the study by Yang et al. (2015) small size was associated with hemorrhagic presentation, with a reduction of 0.35 in the odds ratio (OR) for hemorrhagic risk every 1cm increase in AVM size (OR = 0.65; $p < 0.01$). Fok et al. (2015), Sahlein et al. (2014) and Tong et al. (2015) showed that small size was a risk factor for hemorrhagic presentation. Ma et al. (2015) analyzed characteristics of AVMs to assess hemorrhagic risk in children, concluding that a smaller nidus size was a risk factor for initial hemorrhage. In the study by Alexander et al. (2015), AVM size was inversely related to hemorrhagic presentation. Other authors stated that

small AVMs are associated with an increased hemorrhagic risk (DA COSTA et al., 2009; HARTMANN et al., 2002; HOFMEISTER et al., 2000; KUBALEK et al., 2003; PEKMEZCI et al., 2016; SANTOS et al., 2009; STAPF et al., 2006).

Conversely, several authors did not verify a predictive value of hemorrhage risk for AVM size, including natural history hemorrhages (HALIM et al., 2004; MAST et al., 1997). Analyzing untreated AVMs in children, Ma et al. (2017) found no association between size and risk of subsequent hemorrhage. Neither the meta-analysis performed by Gross and Du (2013) nor the cohorts of the MARS study ("Multicenter AVM Research Study"; KIM et al., 2014) found association of size with increasing risk of AVM-related hemorrhage. According to Morgan et al. (2017) size would be unlikely to play a significant role in relation to the risk of subsequent hemorrhage in AVMs.

Demonstrating the disagreement regarding the role of size in hemorrhagic risk, some authors have pointed out that large AVMs (> 3cm) are associated with a higher risk of subsequent bleeding (ABECASSIS et al., 2014; CENZATO et al., 2017; HERNESNIEMI et al., 2008; MINE et al., 2000; STEFANI et al., 2002b). Brain AVMs with large sizes may present in non-hemorrhagic forms, which could lead to an overestimation of hemorrhage rate in small AVMs (PAN et al., 2013). The finding that small size predicts hemorrhagic presentation but significantly decreases the risk of future bleeding, suggests that a significant proportion of small unruptured AVMs remain undetected throughout life or are not discovered until a hemorrhage occurs, possibly not being accounted for in natural history studies (ABECASSIS et al., 2014). Beyond that, patients with small AVMs may proportionally experience more episodes of hemorrhage, not because the smaller size would indeed be a risk factor, but through its association with previous hemorrhage (HERNESNIEMI et al., 2008).

In contrast to the current study, most similar publications are retrospective, not population-based and certainly nor randomized-based. Additionally, publications that report only their referral cohort may be unintentionally biased by their sample. Many previous studies have examined hemorrhagic risk in AVMs, but most have not included the Spetzler-Martin grade as a factor that may be associated with bleeding.

The current study had some limitations. In the statistical analysis of data obtained from ARUBA (MOHR et al., 2014), follow-up times of patients in each category of grades from the Spetzler-Martin scale were not included in the calculation. The combination of the number of patients available in each of the Spetzler-Martin grades (SPETZLER; MARTIN, 1986), to compose the categories, may have interfered with the result. The fact that the study had a combined outcome (death or stroke), may have influenced analysis. Hence, the current result should be interpreted with caution.

In conclusion, this article analyzed the relationship between the grades of cerebral AVMs and the risk of symptomatic stroke or death. Analysis of the cohort of patients with unruptured and untreated AVMs from ARUBA showed that the graduation categories (formed by the Spetzler-Martin grades) were not associated with the outcome of subsequent stroke or death. Our result raises the question whether it is possible to predict which patients will bleed based on Spetzler-Martin grade, not demonstrated in the only randomized trial to date. The current article will contribute to the process of understanding the influence of AVMs grades on the risk of subsequent hemorrhage throughout the natural history of these lesions. We recommend that the results of the present article serve as a starting point for further investigations into hemorrhagic risk factors in unruptured and untreated AVMs.

Acknowledgments

The authors thank: The Institute of Neurology at Columbia University Medical Center, New York, USA; the ARUBA researchers; the U.S. NIH and NINDS; the postgraduate program in surgical sciences of the Faculty of Medicine at the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Funding Sources

The current study had no external funding sources. The ARUBA randomized clinical trial received funding from NIH and NINDS.

Authors' Contribution

Marco Antonio Stefani participated in the conception and design of the study; performed data collection; analyzed and interpreted the data; revised and edited the manuscript. Diego Sgarabotto Ribeiro participated in the conception of the study; conducted scientific literature search; prepared and organized the data; undertook statistical analysis; contributed to data interpretation; drafted the manuscript and prepared the figures and tables. Jay P. Mohr participated in the conception and design of the study; performed data collection; contributed to final data analysis and interpretation; conducted final revision and edition of the manuscript.

Conflicts of Interest

Dr. Stefani has nothing to disclose. Dr. Sgarabotto Ribeiro has nothing to disclose. Dr. Mohr has nothing to disclose.

References

ABECASSIS, I. J. et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. **Neurosurgery Focus**, v. 37, n. 3, p. E7, Sept. 2014.

ALEXANDER, M. D. et al. Association Between Venous Angioarchitectural Features of Sporadic Brain Arteriovenous Malformations and Intracranial Hemorrhage. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 5, p. 949-952, May 2015.

AL-SHAHI SALMAN, R. et al. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 73, n. 5, p. 547-551, Nov. 2002.

BROWN JR., R. D. et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 68, n. 3, p. 352-357, Mar. 1988.

CENZATO, M. et al. European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 6, p. 1059-1064, June 2017.

CHALOUPKA, J. C.; VIÑUELA, F.; DUCKWILER, G. R. Perfusion pressure and risk of AVM hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 78, n. 5, p. 850-853, May 1993.

DA COSTA, L. et al. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 40, n. 1, p. 100-105, Jan. 2009.

DING, D. et al. International multicenter cohort study of pediatric brain arteriovenous malformations. Part 1: Predictors of hemorrhagic presentation. **Journal of Neurosurgery Pediatrics**, v. 19, n. 2, p. 127-135, Feb. 2017.

DUONG, D. H. et al. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 29, n. 6, p. 1167-1176, June 1998.

ELLIS, M. J. et al. Angioarchitectural features associated with hemorrhagic presentation in pediatric cerebral arteriovenous malformations. **Journal of Neuro Interventional Surgery**, v. 5, n. 3, p. 191-195, May 2013.

FLEETWOOD, I. G. et al. Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: natural history. **Journal of Neurosurgery**, v. 98, n. 4, p. 747-750, Apr. 2003.

FLEMMING, K. D.; LANZINO, G. Management of Unruptured Intracranial Aneurysms and Cerebrovascular Malformations. **Continuum: lifelong learning in neurology**, v. 23, n. 1 (Cerebrovascular Disease), p. 181-210, Feb. 2017.

FOK, E. W. S. et al. Angiographic factors associated with haemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformation in a Chinese paediatric population. **Hong Kong Medical Journal**, v. 21, n. 5, p. 401-406, Oct. 2015.

GRAF, C. J.; PERRET, G. E.; TORNER, J. C. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. **Journal of Neurosurgery**, v. 58, n. 3, p. 331-337, Mar. 1983.

GROSS, B. A.; DU, R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. **Journal of Neurosurgery**, v. 118, n. 2, p. 437-443, Feb. 2013.

HALIM, A. X. et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. **Stroke**, v. 35, n. 7, p. 1697-1702, July 2004.

HAN, P. P.; PONCE, F. A.; SPETZLER, R. F. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. **Journal of Neurosurgery**, v. 98, n. 1, p. 3-7, Jan 2003.

HARTMANN, A. et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 33, n. 7, p. 1816-1820, July 2002.

HERNESNIEMI, J. A. et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. **Neurosurgery**, v. 63, n. 5, p. 823-831, Nov. 2008.

HOFMEISTER, C. et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. **Stroke**, v. 31, n. 6, p. 1307-1310, June 2000.

JAYARAMAN, M. V. et al. Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: is treatment justified? **Stroke**, v. 38, n. 2, p. 325-329, Feb. 2007.

JAYARAMAN, M. V. et al. Reporting standards for angiographic evaluation and endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. **Journal of Neuro Interventional Surgery**, v. 4, n. 5, p. 325-330, Sept. 2012.

JOSEPHSON, C. B. et al. Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, Article ID: CD009372, p. 55, Sept. 2014.

KADER, A. et al. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 34, n. 5, p. 801-808, May 1994.

- KIM, H. et al. Untreated brain arteriovenous malformation: Patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. **Neurology**, v. 83, n. 7, p. 590-597, Aug. 2014.
- KONDZIOLKA, D.; MCLAUGHLIN, M. R.; KESTLE, J. R. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 37, n. 5, p. 851-855, Nov. 1995.
- KUBALEK, R. et al. Cerebral arteriovenous malformations: influence of angioarchitecture on bleeding risk. **Acta Neurochirurgica**, v. 145, n. 12, p. 1045-1052, Dec. 2003.
- LAAKSO, A. et al. Risk of Hemorrhage in Patients with Untreated Spetzler-Martin Grade IV and V Arteriovenous Malformations: A Long-term Follow-up Study in 63 Patients. **Neurosurgery**, v. 68, n. 2, p. 372-378, Feb. 2011.
- LAAKSO, A.; HERNESNIEMI, J. Arteriovenous Malformations: Epidemiology and Clinical Presentation. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 1-6, Jan. 2012.
- LANGER, D. J. et al. Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 42, n. 3, p. 481-489, Mar. 1998.
- MA, L. et al. Periventricular Location as a Risk Factor for Hemorrhage and Severe Clinical Presentation in Pediatric Patients with Untreated Brain Arteriovenous Malformations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 8, p. 1550-1557, Aug. 2015.
- MA, L. et al. Subsequent haemorrhage in children with untreated brain arteriovenous malformation: Higher risk with unbalanced inflow and outflow angioarchitecture. **European Radiology**, v. 27, n. 7, p. 2868-2876, July 2017.
- MAST, H. et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. **The Lancet**, v. 350, n. 9084, p. 1065-1068, Oct. 1997.
- MINE, S. et al. Risk factors for poor outcome of untreated arteriovenous malformation. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 7, n. 6, p. 503-506, Nov. 2000.
- MIYASAKA, Y. et al. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 76, n. 2, p. 239-243, Feb. 1992.
- MOHR, J. P. et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9917, p. 614-621, Feb. 2014.
- MOHR, J. P.; YAGHI, S. Management of Unbled Brain Arteriovenous Malformation Study. **Neurologic Clinics**, v. 33, n. 2, p. 347-359, May 2015.
- MORGAN, M. K. et al. Critical review of brain AVM surgery, surgical results and natural history in 2017. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 8, p. 1457-1478, Aug. 2017.

- NEYAZI, B. et al. Brain arteriovenous malformations: implications of CEACAM1-positive inflammatory cells and sex on hemorrhage. **Neurosurgical Review**, v. 40, n. 1, p. 129-134, Jan. 2017.
- NIKOLAEV, S. I. et al. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 3, p. 250-261, Jan. 2018.
- PADILLA-VAZQUEZ, F. et al. A proposed classification for assessing rupture risk in patients with intracranial arteriovenous malformations. **Surgical neurology international**, v. 8, p. 303, Dec. 2017.
- PAN, J. et al. Angioarchitectural characteristics associated with initial hemorrhagic presentation in supratentorial brain arteriovenous malformations. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 11, p. 1959-1963, Nov. 2013.
- PEKMEZCI, M. et al. Morphometric characterization of brain arteriovenous malformations for clinical and radiological studies to identify silent intralesional microhemorrhages. **Clinical Neuropathology**, v. 35, n. 3, p. 114-121, May/June 2016.
- PLATZ, J. et al. Frequency, risk of hemorrhage and treatment considerations for cerebral arteriovenous malformations with associated aneurysms. **Acta Neurochirurgica**, v. 156, n. 11, p. 2025-2034, Nov. 2014.
- SAHLEIN, D. H. et al. Features Predictive of Brain Arteriovenous Malformation Hemorrhage. Extrapolation to a Physiologic Model. **Stroke**, v. 45, n. 7, p. 1964-1970, July 2014.
- SANTOS, M. L. et al. Angioarchitecture and Clinical Presentation of Brain Arteriovenous Malformations. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 67, n. 2-A, p. 316-321, June 2009.
- SPETZLER, R. F. et al. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 76, n. 6, p. 918-923, June 1992.
- SPETZLER, R. F.; MARTIN, N. A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 65, n. 4, p. 476-483, Oct. 1986.
- STAPF, C. et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. **Neurology**, v. 66, n. 9, p. 1350-1355, May 2006.
- STEFANI, M. A. et al. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. **Stroke**, v. 33, n. 4, p. 920-924, Apr. 2002a.
- STEFANI, M. A. et al. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. **Stroke**, v. 33, n. 5, p. 1220-1224, May 2002b.

TASIC, G. et al. Natural Course of the Arteriovenous Malformations of the Brain Initially Presented by Hemorrhage: Analysis of a Clinical Series of 39 Patients. **Turkish Neurosurgery**, v. 21, n. 3, p. 280-289, 2011.

TAYLOR, B. et al. Underlying effect of age on outcome differences in arteriovenous malformation-associated intracerebral hemorrhage. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 526-529, Mar. 2015.

TONG, X. et al. Brain arteriovenous malformations in elderly patients: clinical features and treatment outcome. **Acta Neurochirurgica**, v. 157, n. 10, p. 1645-1654, Oct. 2015.

TONG, X. et al. The Effect of Age, Sex, and Lesion Location on Initial Presentation in Patients with Brain Arteriovenous Malformations. **World Neurosurgery**, v. 87, p. 598-606, Mar. 2016.

TURJMAN, F. et al. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 37, n. 5, p. 856-862, Nov. 1995.

WINKLER, E. A. et al. Reductions in brain pericytes are associated with arteriovenous malformation vascular instability. **Journal of Neurosurgery**, v. 129, n. 6, 1464-1474, Dec. 2018.

YANG, W. et al. Racial Associations with Hemorrhagic Presentation in Cerebral Arteriovenous Malformations. **World Neurosurgery**, v. 84, n. 2, p. 461-469, Aug. 2015.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

O artigo de pesquisa apresentado a seguir foi originalmente publicado no periódico *Annals of Clinical and Translational Neurology*, no período entre o final de 2018 e início de 2019. Este periódico é publicado pela *Wiley Periodicals Inc.*, em nome da *American Neurological Association*© (Associação Neurológica Americana). A citada revista médica é de livre acesso (artigos abertos gratuitamente), estando disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/23289503>>.

Os artigos publicados nesta revista são disponibilizados sob os termos da *Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License* (ou *Attribution-NoDerivatives 4.0 International*; Licença de Atribuição Não Comercial “NoDerivs” da Creative Commons; ou Atribuição Sem Derivações 4.0 Internacional), disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/23289503/homepage/custom_copy.htm> e/ou em <<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>>.

De acordo com as regras da revista *Annals of Clinical and Translational Neurology* (publicação de *Wiley Periodicals Inc.*), em sua seção “Licença de acesso aberto e direitos autorais” (*Open Access License and Copyright*; disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/23289503/homepage/custom_copy.htm>), os direitos autorais ou *copyright* em qualquer artigo publicado por um periódico de acesso aberto da *Wiley* são retidos pelo(s) autor(es). Da mesma forma, os autores concedem à editora *Wiley* licença para publicar o artigo e identificar-se como o editor original. Além disso, o(s) autor(es) concedem a qualquer pessoa o direito de usar o artigo livremente desde que ele não seja utilizado para fins comerciais, sua integridade seja mantida e seus autores originais, detalhes de citação e editor(a) sejam identificados.

O atual artigo original publicado foi formatado e adequado (de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT) pelo autor deste trabalho de Pós-Graduação, sendo esta versão apresentada traduzida (idioma Português), para fazer parte desta dissertação de Mestrado. Conforme as diretrizes da referida revista (periódico), ressalta-se que esta é uma tradução não oficial de um artigo de uma publicação da *Wiley*. A editora não endossou esta tradução (em inglês: *it must be noted that this is an unofficial translation of an article in a Wiley publication. The publisher did not endorse this translation*).

ARTIGO DE PESQUISA

©2019 The Authors. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, published by Wiley Periodicals Inc. on behalf of the American Neurological Association. (©2019 Os Autores. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, publicado pela Wiley Periodicals Inc. em nome da Associação Neurológica Americana). DOI: 10.1002/acn3.723

GRAUS DAS MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS E O RISCO DE HEMORRAGIA E MORTE

*Marco Antonio Stefani, Prof., Doutor⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾, Diego Sgarabotto Ribeiro, Médico⁽¹⁾⁽⁴⁾, Jay P. Mohr, Prof., Mestre⁽⁵⁾.

¹Programa de pós-graduação em ciências cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

²Departamento de Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

³Neurocirurgião no Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil.

⁴Radiologista e Neurorradiologista, Porto Alegre, Brasil.

⁵Neurologista no Instituto de Neurologia do Centro Médico da Universidade Columbia, Nova Iorque, EUA.

***Correspondência:**

Marco Antonio Stefani. Departamento de Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Endereço: Rua Sarmento Leite, 500, Porto Alegre - RS, Brasil. CEP: 90020-090 Telefone: +55 (51) 3308 3146 / 3308 3915 Fax: +55 (51) 3308 3146 E-mails: marco.stefani@ufrgs.br / marco@stefani.med.br

Resumo: Objetivo: Avaliar a relação do grau das MAVs não rotas e não tratadas com o risco de acidente vascular cerebral (AVC) subsequente e morte durante o seguimento. **Métodos:** Estudo prospectivo conduzido no Instituto Neurológico do Centro Médico da Universidade Columbia, em Nova Iorque, EUA. O estudo atual foi elaborado a partir de uma coorte de pacientes adultos com MAVs não rotas, que participaram do braço de tratamento conservador (tratamento clínico apenas para cefaleia ou convulsões) do ensaio clínico randomizado de MAVs cerebrais não rotas

(estudo ARUBA). O grau das MAVs (escala de Spetzler-Martin) foi dicotomizado em categorias: MAVs de graus I e II foram considerados de baixo grau; MAVs de graus III e IV foram considerados de alto grau. Não houve pacientes com MAVs de grau V no ARUBA. O desfecho primário foi AVC sintomático (hemorrágico ou isquêmico - documentado por imagem) ou morte. **Resultados:** O grupo de tratamento conservador apresentou 123 pacientes (análise “*as treated*”). Entre estes indivíduos, 71 (57,7%) apresentaram lesões caracterizadas por esta análise como de baixo grau e 52 (42,2%) como de alto grau. Do total de 10 (8,13%) desfechos primários, 3 (4,22%) ocorreram em MAVs de baixo grau e 7 (13,46%) em MAVs de alto grau ($p = 0,0942$). **Conclusão:** A análise estatística da coorte de pacientes com MAVs não rotas e não tratadas do estudo ARUBA demonstrou que as categorias de graduação (Spetzler-Martin) não foram associadas ao desfecho de AVC subsequente ou morte.

Palavras-chave: Transtornos Cerebrovasculares. Malformações Arteriovenosas Intracranianas. Hemorragias intracranianas. Fatores de Risco.

Introdução

As Malformações Arteriovenosas Cerebrais (MAVs) são lesões complexas com potencial para causar eventos hemorrágicos e não hemorrágicos, seguidos de déficits neurológicos devastadores, incapacidade a longo prazo e morte (ALEXANDER et al., 2015; AL-SHAHI SALMAN et al., 2002; FOK et al., 2015; JOSEPHSON et al., 2014; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012; NEYAZI et al., 2017; NIKOLAEV et al., 2018; WINKLER et al., 2018). As taxas anuais de HIC em MAVs não tratadas situam-se entre 2% a 4% (ABECASSIS et al., 2014; KONDZIOLKA,

MCLAUGHLIN e KESTLE, 1995; LAAKSO; HERNESNIEMI, 2012). Essas taxas podem variar de acordo com diversas características das MAVs, como localização, drenagem venosa, tamanho da lesão, presença de aneurismas associados ou história de hemorragia prévia (KUBALEK et al., 2003; PLATZ et al., 2014). Há muito tempo tem sido considerada a hipótese de que as MAVs não rotas e não tratadas de alto grau podem ter um maior risco de hemorragia subsequente em relação às lesões de baixo grau.

O estudo ARUBA (MOHR et al., 2014) foi registrado na base de dados “www.clinicaltrials.gov”, sob o número NCT00389181. A participação no estudo foi aprovada pelas comissões institucionais ou comitês de ética nas 39 instituições internacionais envolvidas, e todos os participantes deram consentimento informado antes da randomização (MOHR et al., 2014). O estudo ARUBA recebeu suporte, monitoramento e financiamento dos órgãos NIH e NINDS (*National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, respectivamente). Todos os eventos de desfecho foram adjudicados por um painel composto por 4 membros, todos eles clínicos reconhecidos internacionalmente e com experiência em diagnóstico e tratamento de MAV. A qualidade dos dados do ARUBA foi revisada por um Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança (*Data and Safety Monitoring Board - DSMB*) nomeado pelo NINDS. A randomização foi interrompida pelo DSMB após 226 pacientes terem sido incluídos, com 223 deles participando do estudo por tempo suficiente para que as avaliações dos desfechos fossem feitas (MOHR et al., 2014).

Os resultados de um ensaio clínico randomizado envolvendo MAVs cerebrais descobertas sem hemorragia (não rotas) - estudo ARUBA (*A Randomized trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations*) oferecem uma excelente

oportunidade para novos estudos sobre riscos de hemorragia e intervenção em MAVs não rotas. O objetivo do presente estudo foi utilizar os dados publicados de um ensaio clínico randomizado (do ARUBA) para avaliar a relação entre os graus (de acordo com a escala de Spetzler-Martin; SPETZLER; MARTIN, 1986) das MAVs não rotas e não tratadas e o risco de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico subsequente e morte na história natural destas lesões.

Métodos

Estudo prospectivo conduzido no Instituto Neurológico do Centro Médico da Universidade Columbia, em Nova York, EUA.

O banco de dados do estudo ARUBA (MOHR et al., 2014) consistiu em dois braços prospectivos de pacientes com MAVs, um deles randomizado para receber tratamento conservador isoladamente (somente observação, sem intervenção, terapia clínica medicamentosa para cefaleia ou convulsões) e o outro para receber a mesma terapia clínica, mas com intervenção associada com a intenção de erradicar a MAV. Todos os pacientes tiveram as MAVs caracterizadas em relação à sua angioarquitetura e estratificadas de acordo com a classificação de Spetzler-Martin (SPETZLER; MARTIN, 1986), incluindo tamanho da lesão, localização em área cerebral eloquente e tipo de drenagem venosa como alguns dos parâmetros avaliados. O desfecho primário combinado foi a ocorrência de um evento de acidente vascular cerebral (AVC) sintomático (hemorrágico ou isquêmico) ou morte por qualquer causa nos pacientes avaliados. A hemorragia intracraniana (HIC) foi caracterizada como um episódio de déficit neurológico focal, convulsão ou cefaleia de início recente, associada a achados de imagem de hemorragia. A ocorrência de

um desfecho (evento) de AVC ou morte finalizava a participação formal do paciente individual no estudo (MOHR et al., 2014). Durante o estudo ARUBA, curvas de Kaplan-Meier relativas ao tempo da randomização à ocorrência do desfecho documentaram o curso para aqueles pacientes cujos dados foram analisados no modo “*as randomized*” (intenção de tratar ou “como originalmente randomizados”), sendo que análise separada foi feita para os pacientes cujos dados foram analisados pelo modo “*as treated*” ou “como foram realmente tratados” (MOHR et al., 2014).

A análise do presente artigo utilizou dados do braço de tratamento conservador do ARUBA (MOHR et al., 2014). A influência dos graus das MAV cerebrais, estabelecida pela classificação de Spetzler e Martin (1986), sobre o risco de AVC ou morte durante a história natural destas lesões, foi examinada. O estudo ARUBA (MOHR et al., 2014) disponibilizou dados de sua análise “*as treated*” para o grupo que recebeu tratamento conservador (MAVs não rotas e não tratadas). Este grupo de pacientes contou com 125 indivíduos (MOHR et al., 2014). Os dados mostram os pacientes e suas respectivas MAVs estratificadas conforme os graus da classificação de Spetzler-Martin e identificam o número de desfechos primários que ocorreram em cada um destes graus.

A randomização para o ARUBA foi permitida com base apenas em exames de Ressonância Magnética (RM). No entanto, todos, exceto dois pacientes, também foram submetidos à angiografia por catéter. Estes dois pacientes, examinados apenas por RM (angiografia por catéter não disponível), foram randomizados para o braço conservador, sendo que o grau de Spetzler-Martin não estava disponível para eles. Assim, a amostra final do estudo atual (análise “*as treated*”) foi composta por 123 pacientes com MAVs não rotas e não tratadas originados do braço de tratamento conservador do ARUBA (Tabela 1).

Tabela 1 - A classificação de Spetzler-Martin e o número de pacientes distribuídos em cada grau com o respectivo número de desfechos ocorridos.

CLASSIFICAÇÃO DE SPETZLER-MARTIN	NÚMERO DE PACIENTES¹	DESFECHOS²
MAVs GRAU I	37	2
MAVs GRAU II	34	1
MAVs GRAU III	34	3
MAVs GRAU IV	18	4
MAVs GRAU V	0	0

¹Total de 123 patients no banco de dados do ARUBA que tiveram dados angiográficos disponíveis para serem classificados de acordo com o sistema de Spetzler-Martin.

²Um total de 10 desfechos ocorreram durante o período de acompanhamento.

Fonte: elaborado pelos autores.

Abreviatura: MAVs - Malformações Arteriovenosas Cerebrais.

Para o presente estudo, foi feita análise estatística dos dados disponíveis do estudo ARUBA (MOHR et al., 2014). Utilizando a estratificação de MAV de acordo com a escala de Spetzler-Martin, a variável grau das lesões foi dicotomizada em categorias: as MAVs de graus I e II da classificação de Spetzler-Martin foram consideradas MAVs de baixo grau; as MAVs de graus III, IV e V de Spetzler-Martin foram consideradas MAVs de alto grau. Nos dados disponíveis não havia registros de MAVs de grau V. As variáveis de desfecho de AVC sintomático (hemorrágico ou isquêmico) ou morte também foram dicotomizadas conforme sua ocorrência (sim, positivo; não, negativo). Em uma primeira etapa, foram obtidos os dados referentes à estratificação das MAVs na classificação de Spetzler-Martin e o respectivo número de pacientes em cada grau dessa escala. Em seguida, o número de pacientes em cada categoria de alto e baixo grau das MAVs foi calculado da seguinte forma: o número de pacientes cujas lesões foram classificadas nos graus I e II de Spetzler-Martin foi somado para constituir a categoria de MAVs de baixo grau; o número de pacientes cujas lesões foram classificadas nos graus III e IV de Spetzler-Martin foi somado para constituir a categoria de MAVs de alto grau. Em uma segunda etapa,

foram extraídos os dados relativos ao desfecho durante o período de seguimento (*follow-up*).

A análise estatística foi realizada considerando as variáveis categóricas de alto ou baixo grau e correlacionando-as com a ocorrência de desfecho (AVC ou morte) em cada uma destas categorias de graduação. De acordo com a hipótese em estudo, o grupo das MAVs de baixo grau (Spetzler-Martin I e II) representariam pacientes não expostos a um maior risco de AVC hemorrágico ou morte; o grupo das MAVs de alto grau (Spetzler-Martin III, IV e IV) representariam pacientes expostos a um maior risco de AVC hemorrágico ou morte. A análise dos dados foi realizada utilizando-se um teste exato de Fisher, conduzido através do *software* estatístico *GraphPad InStat* (versão 3 para *Windows*, *GraphPad Software*, San Diego, CA, EUA; <http://www.graphpad.com>). Utilizou-se o valor de $p < 0,05$ para considerar os resultados estatisticamente significativos e intervalos de confiança (IC) de 95% foram usados para exibir os resultados encontrados.

Resultados

Durante o período do estudo ARUBA, foram recrutados 226 pacientes (MOHR et al., 2014). Entretanto, a amostra final da população incluída no ARUBA foi de 223 pacientes, os quais foram randomizados com dados de acompanhamento adequados (MOHR et al., 2014). Deste total, de acordo com a randomização original do estudo, 114 foram alocados para o braço prospectivo que recebeu tratamento intervencionista, e 109 foram alocados para o braço de tratamento conservador. Durante o ARUBA, alguns pacientes optaram por mudar a sua atribuição de tratamento de conservador para intervenção ou o contrário. Os resultados para

esses pacientes foram relatados como uma análise “*as treated*” (“como tratados”), isto é, como os grupos de tratamento foram realmente compostos. Portanto, baseando-se na coorte “*as treated*”, os dados analisados no estudo atual foram formados por esses 125 indivíduos com MAVs não rotas e não tratadas. No entanto, de 125 pacientes no braço de tratamento conservador do banco de dados ARUBA (MOHR et al., 2014), o grau da escala de Spetzler-Martin não esteve disponível para dois pacientes (angiografia por catéter não disponível no momento da inclusão no estudo).

Do total de 123 pacientes com lesões não rotas e não tratadas estratificados em graus da escala de Spetzler-Martin, 71 (57,7%) foram consideradas MAVs de baixo grau (I e II) e 52 (42,2%) foram consideradas MAVs de alto grau (III e IV). O desfecho primário (AVC sintomático ou morte por qualquer causa) ocorreu em 10 (8,13%) dos 123 pacientes randomizados para receber tratamento conservador. Deste total de desfechos primários, entre as MAVs consideradas de baixo grau, ocorreram 3 (4,22%) eventos de AVC sintomático ou morte; entre as MAVs consideradas de alto grau, houve 7 (13,46%) eventos de AVC sintomático ou morte (Tabela 2).

Tabela 2 - O número total de pacientes nas categorias dos graus das MAVs e o número de desfechos primários identificados durante o acompanhamento.

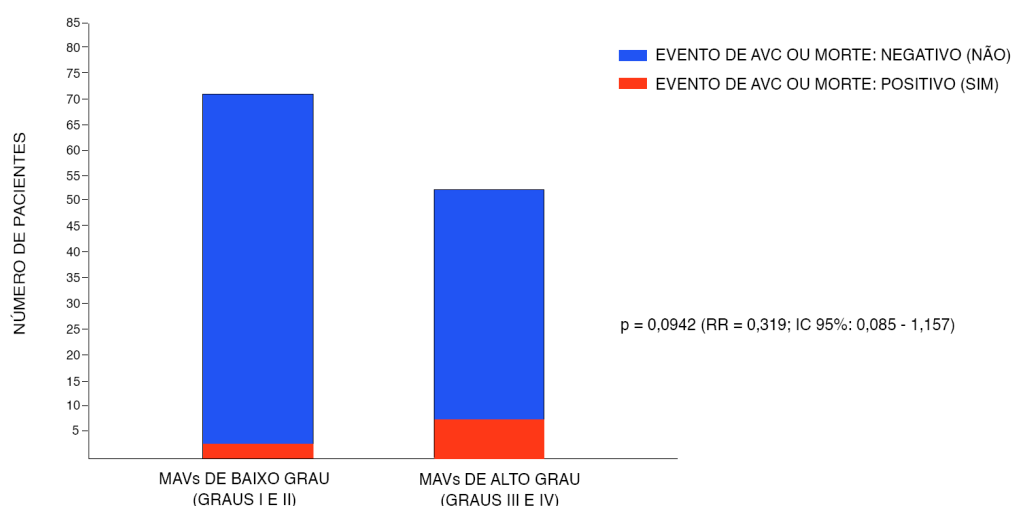
CATEGORIAS DE GRADUAÇÃO DAS MAVs	PACIENTES	DESFECHOS
BAIXO GRAU (SPETZLER-MARTIN GRAUS I E II)	71	3
ALTO GRAU (SPETZLER-MARTIN GRAUS III E IV)	52	7
TOTAL	123	10

Fonte: elaborado pelos autores.

Abreviatura: MAVs - Malformações Arteriovenosas Cerebrais.

A correlação das ocorrências de desfecho primário entre as duas categorias de graduação das MAVs demonstrou um valor p de 0,0942 (RR = 0,319; IC 95%: 0,085 - 1,157), um resultado considerado não estatisticamente significativo (Figura 1). Este achado indicou que, nesta coorte de pacientes com MAVs não rotas e não tratadas, as categorias de graduação formadas através da classificação de Spetzler-Martin não foram associadas com AVC hemorrágico subsequente ou morte.

Figura 1 - Graus das MAVs (Derivados do Sistema de Classificação de Spetzler-Martin) versus Desfecho Primário. O gráfico relaciona as categorias dos graus das MAVs (compostas pela escala de Spetzler-Martin) com a ocorrência do desfecho primário.



Fonte: adaptado pelos autores a partir de GraphPad InStat (versão 3, GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

Abreviatura: MAVs - Malformações Arteriovenosas Cerebrais.

Discussão

A complexidade das MAVs cerebrais as torna um grupo heterogêneo de lesões, sendo diversos fatores assumidos como possíveis de afetar o risco de ruptura com AVC hemorrágico subsequente (ABECASSIS et al., 2014;

HERNESNIEMI et al., 2008). Uma vez que as MAVs cerebrais podem estar associadas a uma história natural potencialmente grave (CENZATO et al., 2017), determinar o risco de ruptura é crucial para estabelecer o tratamento adequado (ALEXANDER et al., 2015; PEKMEZCI et al., 2016).

Estudos de coorte e meta-análises melhoraram a capacidade de prever o evento hemorrágico em MAVs (FLEMMING; LANZINO, 2017). Várias descrições de características angioarquitetônicas de MAVs que estariam associadas a um risco hemorrágico aumentado têm sido relatadas (FLEMMING; LANZINO, 2017), tanto na apresentação hemorrágica inicial (LANGER et al., 1998; MIYASAKA et al., 1992; TAYLOR et al., 2015; TURJMAN et al., 1995) como durante o curso natural (hemorragias subsequentes, futuras) das MAVs (HERNESNIEMI et al., 2008; MORGAN et al., 2017; STEFANI et al., 2002b).

O estudo ARUBA (MOHR et al., 2014) forneceu os primeiros resultados de um ensaio randomizado envolvendo MAVs cerebrais não rotas. Esses resultados desencadearam um exame detalhado da relação entre os graus de Spetzler-Martin e o desfecho hemorrágico e a gravidade clínica desses eventos. A classificação de MAVs proposta por Spetzler e Martin (1986) permite avaliar a complexidade dessas lesões e estimar o risco relacionado ao tratamento cirúrgico. Este sistema de classificação é atualmente o mais utilizado, devido à sua facilidade de aplicação e a sua correlação com o prognóstico (MORGAN et al., 2017). O sistema de Spetzler-Martin relaciona morfologia (tamanho e drenagem venosa da MAV) e localização (eloquência neurológica do cérebro adjacente à MAV) para graduar a lesão e prever o seu risco cirúrgico. Os resultados da presente análise indicam que as MAVs não rotas e não tratadas avaliadas falharam em mostrar uma associação entre os graus originais da escala de Spetzler-Martin e a ocorrência de AVC hemorrágico

subsequente. Falha semelhante foi relatada por Padilla-Vazquez et al. (2017) e por Tasic et al. (2011), embora os resultados destes estudos tenham sido obtidos de amostras que não foram randomizadas.

Os riscos e resultados relacionados à história natural das MAVs de alto grau (graus IV e V de Spetzler-Martin) são de especial interesse, particularmente a sua comparação com o alto risco do tratamento destas lesões (LAAKSO et al., 2011). Estudo prospectivo que investigou a história natural de 63 MAVs de alto grau não tratadas verificou que 23 pacientes (37%) sofreram hemorragia subsequente, resultando em taxa média anual de hemorragia de 3,3% para lesões de alto grau sem tratamento (LAAKSO et al., 2011). Malformações classificadas nos graus IV e V (Spetzler-Martin) e com tamanhos grandes podem ter maior taxa hemorrágica prospectiva (JAYARAMAN et al., 2007; STEFANI 2002b), fato que não foi observado em outros estudos (HAN; PONCE; SPETZLER, 2003; LAAKSO et al., 2011), demonstrando que não há um consenso a respeito deste assunto.

Alguns autores sugeriram que MAVs situadas em regiões profundas, como os núcleos da base, o espaço periventricular ou intraventricular, apresentam maior risco de sangramento (MAST et al., 1997; TURJMANN et al., 1995). Diversas localizações das MAVs foram associadas com maior ocorrência de hemorragia na apresentação inicial, como o cerebelo, o tronco cerebral, lobo temporal, ínsula e corpo caloso, assim como os gânglios da base e ventrículos (TONG et al.; 2016; TURJMAN et al., 1995). Yang et al. (2015) realizaram estudo buscando fatores associados à hemorragia em MAVs, observando que variáveis como localização lobar não frontal, localização em gânglios da base ou localização no tronco encefálico foram fatores associados à apresentação hemorrágica em MAVs cerebrais. Stefani et al. (2002a) relataram que localização profunda foi fator significativamente associado a

hemorragia inicial em MAVs, enquanto que Tong et al. (2016) verificaram que localização infratentorial e profunda podem estar associados à hemorragia inicial em MAVs. Ellis et al. (2013) observaram que a localização infratentorial foi independentemente associada à apresentação hemorrágica em MAVs pediátricas. Estudo retrospectivo reportou que a apresentação hemorrágica foi significativamente mais comum em MAVs pediátricas profundas, situados nos gânglios da base, tálamo e tronco encefálico (DING et al., 2017).

Consistentemente implicados em hemorragia subsequente relacionada às MAVs estariam a localização cerebral infratentorial e profunda (ABECASSIS et al., 2014; HERNESNIEMI et al., 2008). Todavia, conforme Santos et al. (2009), a incidência de hemorragia relacionada à localização do *nidus* da MAV é controversa. Mohr e Yaghi (2015) referiram que localização encefálica parece não ter influência no tamanho, na complexidade vascular e na tendência de hemorragia de MAVs cerebrais. Analisando a história natural das MAVs, diversos estudos não mostraram relação entre localização e risco de sangramento (BROWN JR. et al., 1988; LAAKSO et al., 2011; PAN et al., 2013). Ma et al. (2015; 2017) analisaram pacientes pediátricos com MAVs buscando fatores de risco de apresentação hemorrágica e de hemorragia subsequente (*follow-up*), obtendo resultados conflitantes.

As características venosas das MAVs têm sido muito avaliadas e implicadas na hemorragia destas lesões (FLEETWOOD et al. 2003; JAYARAMAN et al., 2012). A associação entre drenagem venosa profunda e maior incidência de apresentação hemorrágica foi relatada por vários estudos (KADER et al., 1994; LANGER et al., 1998; MIYASAKA et al., 1992; PAN et al., 2013; TONG et al., 2015; TURJMAN et al., 1995). Estudos envolvendo pacientes pediátricos com MAVs verificaram que drenagem venosa profunda foi associada à apresentação hemorrágica (DING et al.,

2017; ELLIS et al., 2013).

Os estudos de Alexander et al. (2015), Hernesniemi et al. (2008), Kubalek et al. (2003) e Padilla-Vazquez et al. (2017) apoiaram relatos prévios de que drenagem venosa exclusivamente profunda nas MAVs cerebrais está mais comumente associada a hemorragia do que a drenagem venosa exclusivamente superficial ou drenagem venosa mista. No entanto, os estudos de Ma et al. (2015; 2017) analisaram características das MAVs pediátricas e demonstraram que drenagem venosa profunda (e exclusivamente profunda) não foi um preditor de apresentação hemorrágica nessas lesões. Os mesmos autores (MA et al., 2017) também verificaram que a drenagem venosa profunda não afetou o risco de ruptura subsequente. Mais informações são necessárias para delinear o papel das complexas características venosas e sua influência na história natural das MAVs (ABECASSIS et al., 2014; ALEXANDER et al., 2015; MORGAN et al., 2017).

A questão do tamanho das MAVs e sua relação com o risco hemorrágico na história natural dessas lesões já foi analisada por vários autores, com diferentes resultados (BROWN JR. et al., 1988; CHALOUPIKA; VIÑUELA; DUCKWILER, 1993; DUONG et al., 1998; LANGER et al., 1998). A associação entre tamanho e apresentação hemorrágica, especialmente no grupo de MAVs pequenas (< 3cm), já foi sugerida (GRAF; PERRET; TORNER, 1983; SPETZLER et al., 1992; YANG et al., 2015). No estudo de Yang et al. (2015), o tamanho pequeno foi associado à apresentação hemorrágica, com redução de 0,35 no *odds ratio* (OR; razão de chances) para o risco hemorrágico a cada 1cm de aumento no tamanho da MAV (OR = 0,65; $p < 0,01$). Fok et al. (2015), Sahlein et al. (2014) e Tong et al. (2015) mostraram que o tamanho pequeno foi fator de risco para apresentação hemorrágica. Ma et al. (2015) analisaram características das MAVs para avaliar o

risco hemorrágico em crianças, concluindo que um tamanho nidal menor foi fator de risco para hemorragia inicial. No estudo de Alexander et al. (2015), o tamanho da MAV foi inversamente relacionado à apresentação hemorrágica. Outros autores relataram que MAVs pequenas estão associadas a um risco hemorrágico aumentado (DA COSTA et al., 2009; HARTMANN et al., 2002; HOFMEISTER et al., 2000; KUBALEK et al., 2003; PEKMEZCI et al., 2016; SANTOS et al., 2009; STAPF et al., 2006).

Por outro lado, autores diversos não verificaram um valor preditivo de risco de hemorragia para o tamanho das MAVs, incluindo hemorragias da história natural (HALIM et al., 2004; MAST et al., 1997). Analisando MAVs não tratadas em crianças, Ma et al. (2017) não encontraram associação entre tamanho e risco de hemorragia subsequente. Nem a meta-análise realizada por Gross e Du (2013), nem as coortes do estudo MARS (*"Multicenter AVM Research Study"*; Estudo Multicêntrico de Pesquisa de MAVs; KIM et al., 2014) encontraram associação do tamanho com risco crescente de hemorragia relacionada às MAVs. De acordo com Morgan et al. (2017), seria improvável que o tamanho desempenhe papel importante em relação ao risco de hemorragia subsequente em MAVs.

Demonstrando a discordância em relação ao papel do tamanho no risco hemorrágico, alguns autores apontaram que MAVs grandes (> 3cm) estão associadas a um maior risco de hemorragia subsequente (ABECASSIS et al., 2014; CENZATO et al., 2017; HERNESNIEMI et al., 2008; MINE et al., 2000; STEFANI et al., 2002b). As MAVs cerebrais com tamanhos grandes podem se apresentar de formas não-hemorrágicas, o que poderia levar a uma superestimação da taxa de hemorragia em MAVs pequenas (PAN et al., 2013). A constatação de que o tamanho pequeno prediz a apresentação hemorrágica, mas diminui

significativamente o risco de sangramento futuro, sugere que uma proporção significativa de MAVs pequenas não rotas permanecem não detectadas por toda a vida ou não são descobertas até que ocorra hemorragia, possivelmente não sendo contabilizadas em estudos de história natural (ABECASSIS et al., 2014). Além disso, pacientes com MAVs pequenas podem, proporcionalmente, experimentar mais episódios de hemorragia, não porque o tamanho menor seria de fato um fator de risco, mas pela sua associação com hemorragia prévia (HERNESNIEMI et al., 2008).

Em contraste com o estudo atual, a maioria das publicações similares são retrospectivas, não baseadas na população e certamente não são baseadas em randomização. Adicionalmente, publicações que relatam apenas sua coorte de referência podem ser enviesadas involuntariamente por sua amostra. Muitos estudos prévios examinaram o risco hemorrágico em MAVs, mas a maioria não incluiu o grau de Spetzler-Martin como um fator que pode estar associado ao sangramento.

O atual estudo teve algumas limitações. Na análise estatística dos dados obtidos do ARUBA (MOHR et al., 2014), os tempos de seguimento dos pacientes em cada categoria dos graus da classificação de Spetzler-Martin não foram incluídos no cálculo. A combinação do número de pacientes disponíveis em cada um dos graus de Spetzler-Martin (SPETZLER; MARTIN, 1986), para compor as categorias, pode ter interferido no resultado. O fato de o estudo ter tido um desfecho combinado (morte ou AVC) pode ter influenciado a análise. Portanto, o resultado atual deve ser interpretado com cautela.

Em conclusão, este artigo analisou a relação entre os graus das MAVs cerebrais e o risco de AVC sintomático ou morte. A análise da coorte de pacientes com MAVs não rotas e não tratadas do ARUBA demonstrou que as categorias de

graduação (formadas pelos graus de Spetzler-Martin) não foram associadas ao desfecho de AVC subsequente ou morte. Nosso resultado levanta a questão de saber se é possível prever quais pacientes irão sangrar com base no grau de Spetzler-Martin, fato não demonstrado no único ensaio clínico randomizado até o momento. O atual artigo contribuirá para o processo de compreensão da influência dos graus das MAVs no risco de hemorragia subsequente ao longo da história natural destas lesões. Nós recomendamos que os resultados do presente artigo sirvam como ponto de partida para futuras investigações a respeito dos fatores de risco hemorrágico em MAVs não rotas e não tratadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem: ao Instituto de Neurologia do Centro Médico da Universidade Columbia, Nova Iorque, EUA; aos pesquisadores do ARUBA; aos órgãos NIH e NINDS dos EUA; ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes de financiamento externas para o atual trabalho. O ensaio clínico randomizado ARUBA recebeu financiamento das entidades NIH e NINDS.

Contribuição dos Autores

Marco Antonio Stefani participou da concepção e desenho do estudo; realizou a coleta dos dados; analisou e interpretou os dados; revisou e editou o manuscrito. Diego Sgarabotto Ribeiro participou da concepção do estudo; conduziu a pesquisa da literatura científica; preparou e organizou os dados; realizou análise estatística; contribuiu para a interpretação de dados; redigiu o manuscrito e preparou as figuras e tabelas. Jay P. Mohr participou da concepção e desenho do estudo; realizou a coleta de dados; contribuiu para a análise e interpretação final de dados; conduziu a revisão e edição final do manuscrito.

Conflitos de Interesse

Dr. Stefani não tem nenhum conflito de interesse a declarar. Dr. Sgarabotto Ribeiro não tem nenhum conflito de interesse a declarar. Dr. Mohr não tem nenhum conflito de interesse a declarar.

Referências

ABECASSIS, I. J. et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. **Neurosurgery Focus**, v. 37, n. 3, p. E7, Sept. 2014.

ALEXANDER, M. D. et al. Association Between Venous Angioarchitectural Features of Sporadic Brain Arteriovenous Malformations and Intracranial Hemorrhage. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 5, p. 949-952, May 2015.

AL-SHAHI SALMAN, R. et al. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 73, n. 5, p. 547-551, Nov. 2002.

BROWN JR., R. D. et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 68, n. 3, p. 352-357, Mar. 1988.

CENZATO, M. et al. European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 6, p. 1059-1064, June 2017.

CHALOUPKA, J. C.; VIÑUELA, F.; DUCKWILER, G. R. Perfusion pressure and risk of AVM hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 78, n. 5, p. 850-853, May 1993.

DA COSTA, L. et al. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 40, n. 1, p. 100-105, Jan. 2009.

DING, D. et al. International multicenter cohort study of pediatric brain arteriovenous malformations. Part 1: Predictors of hemorrhagic presentation. **Journal of Neurosurgery Pediatrics**, v. 19, n. 2, p. 127-135, Feb. 2017.

DUONG, D. H. et al. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 29, n. 6, p. 1167-1176, June 1998.

ELLIS, M. J. et al. Angioarchitectural features associated with hemorrhagic presentation in pediatric cerebral arteriovenous malformations. **Journal of Neuro Interventional Surgery**, v. 5, n. 3, p. 191-195, May 2013.

FLEETWOOD, I. G. et al. Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: natural history. **Journal of Neurosurgery**, v. 98, n. 4, p. 747-750, Apr. 2003.

FLEMMING, K. D.; LANZINO, G. Management of Unruptured Intracranial Aneurysms and Cerebrovascular Malformations. **Continuum: lifelong learning in neurology**, v. 23, n. 1 (Cerebrovascular Disease), p. 181-210, Feb. 2017.

FOK, E. W. S. et al. Angiographic factors associated with haemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformation in a Chinese paediatric population. **Hong Kong Medical Journal**, v. 21, n. 5, p. 401-406, Oct. 2015.

GRAF, C. J.; PERRET, G. E.; TORNER, J. C. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. **Journal of Neurosurgery**, v. 58, n. 3, p. 331-337, Mar. 1983.

GROSS, B. A.; DU, R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. **Journal of Neurosurgery**, v. 118, n. 2, p. 437-443, Feb. 2013.

HALIM, A. X. et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. **Stroke**, v. 35, n. 7, p. 1697-1702, July 2004.

HAN, P. P.; PONCE, F. A.; SPETZLER, R. F. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. **Journal of Neurosurgery**, v. 98, n. 1, p. 3-7, Jan 2003.

HARTMANN, A. et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. **Stroke**, v. 33, n. 7, p. 1816-1820, July 2002.

HERNESNIEMI, J. A. et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. **Neurosurgery**, v. 63, n. 5, p. 823-831, Nov. 2008.

HOFMEISTER, C. et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. **Stroke**, v. 31, n. 6, p. 1307-1310, June 2000.

JAYARAMAN, M. V. et al. Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: is treatment justified? **Stroke**, v. 38, n. 2, p. 325-329, Feb. 2007.

JAYARAMAN, M. V. et al. Reporting standards for angiographic evaluation and endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. **Journal of Neuro Interventional Surgery**, v. 4, n. 5, p. 325-330, Sept. 2012.

JOSEPHSON, C. B. et al. Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, Article ID: CD009372, p. 55, Sept. 2014.

KADER, A. et al. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 34, n. 5, p. 801-808, May 1994.

KIM, H. et al. Untreated brain arteriovenous malformation: Patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. **Neurology**, v. 83, n. 7, p. 590-597, Aug. 2014.

KONDZIOLKA, D.; MCLAUGHLIN, M. R.; KESTLE, J. R. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 37, n. 5, p. 851-855, Nov. 1995.

KUBALEK, R. et al. Cerebral arteriovenous malformations: influence of angioarchitecture on bleeding risk. **Acta Neurochirurgica**, v. 145, n. 12, p. 1045-1052, Dec. 2003.

LAAKSO, A. et al. Risk of Hemorrhage in Patients With Untreated Spetzler-Martin Grade IV and V Arteriovenous Malformations: A Long-term Follow-up Study in 63 Patients. **Neurosurgery**, v. 68, n. 2, p. 372-378, Feb. 2011.

LAAKSO, A.; HERNESNIEMI, J. Arteriovenous Malformations: Epidemiology and Clinical Presentation. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 1-6, Jan. 2012.

LANGER, D. J. et al. Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, v. 42, n. 3, p. 481-489, Mar. 1998.

MA, L. et al. Periventricular Location as a Risk Factor for Hemorrhage and Severe Clinical Presentation in Pediatric Patients with Untreated Brain Arteriovenous Malformations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 8, p. 1550-1557, Aug. 2015.

MA, L. et al. Subsequent haemorrhage in children with untreated brain arteriovenous malformation: Higher risk with unbalanced inflow and outflow angioarchitecture. **European Radiology**, v. 27, n. 7, p. 2868-2876, July 2017.

MAST, H. et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. **The Lancet**, v. 350, n. 9084, p. 1065-1068, Oct. 1997.

MINE, S. et al. Risk factors for poor outcome of untreated arteriovenous malformation. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 7, n. 6, p. 503-506, Nov. 2000.

MIYASAKA, Y. et al. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 76, n. 2, p. 239-243, Feb. 1992.

MOHR, J. P. et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9917, p. 614-621, Feb. 2014.

MOHR, J. P.; YAGHI, S. Management of Unbled Brain Arteriovenous Malformation Study. **Neurologic Clinics**, v. 33, n. 2, p. 347-359, May 2015.

MORGAN, M. K. et al. Critical review of brain AVM surgery, surgical results and natural history in 2017. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 8, p. 1457-1478, Aug. 2017.

NEYAZI, B. et al. Brain arteriovenous malformations: implications of CEACAM1-positive inflammatory cells and sex on hemorrhage. **Neurosurgical Review**, v. 40, n. 1, p. 129-134, Jan. 2017.

NIKOLAEV, S. I. et al. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 3, p. 250-261, Jan. 2018.

PADILLA-VAZQUEZ, F. et al. A proposed classification for assessing rupture risk in patients with intracranial arteriovenous malformations. **Surgical neurology international**, v. 8, p. 303, Dec. 2017.

PAN, J. et al. Angioarchitectural characteristics associated with initial hemorrhagic presentation in supratentorial brain arteriovenous malformations. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 11, p. 1959-1963, Nov. 2013.

PEKMEZCI, M. et al. Morphometric characterization of brain arteriovenous malformations for clinical and radiological studies to identify silent intralesional microhemorrhages. **Clinical Neuropathology**, v. 35, n. 3, p. 114-121, May/June 2016.

PLATZ, J. et al. Frequency, risk of hemorrhage and treatment considerations for cerebral arteriovenous malformations with associated aneurysms. **Acta Neurochirurgica**, v. 156, n. 11, p. 2025-2034, Nov. 2014.

SAHLEIN, D. H. et al. Features Predictive of Brain Arteriovenous Malformation Hemorrhage. Extrapolation to a Physiologic Model. **Stroke**, v. 45, n. 7, p. 1964-1970,

July 2014.

SANTOS, M. L. et al. Angioarchitecture and Clinical Presentation of Brain Arteriovenous Malformations. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 67, n. 2-A, p. 316-321, June 2009.

SPETZLER, R. F. et al. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 76, n. 6, p. 918-923, June 1992.

SPETZLER, R. F.; MARTIN, N. A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, v. 65, n. 4, p. 476-483, Oct. 1986.

STAPF, C. et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. **Neurology**, v. 66, n. 9, p. 1350-1355, May 2006.

STEFANI, M. A. et al. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. **Stroke**, v. 33, n. 4, p. 920-924, Apr. 2002a.

STEFANI, M. A. et al. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. **Stroke**, v. 33, n. 5, p. 1220-1224, May 2002b.

TASIC, G. et al. Natural Course of the Arteriovenous Malformations of the Brain Initially Presented by Hemorrhage: Analysis of a Clinical Series of 39 Patients. **Turkish Neurosurgery**, v. 21, n. 3, p. 280-289, 2011.

TAYLOR, B. et al. Underlying effect of age on outcome differences in arteriovenous malformation-associated intracerebral hemorrhage. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 526-529, Mar. 2015.

TONG, X. et al. Brain arteriovenous malformations in elderly patients: clinical features and treatment outcome. **Acta Neurochirurgica**, v. 157, n. 10, p. 1645-1654, Oct. 2015.

TONG, X. et al. The Effect of Age, Sex, and Lesion Location on Initial Presentation in Patients with Brain Arteriovenous Malformations. **World Neurosurgery**, v. 87, p. 598-606, Mar. 2016.

TURJMAN, F. et al. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 37, n. 5, p. 856-862, Nov. 1995.

WINKLER, E. A. et al. Reductions in brain pericytes are associated with arteriovenous malformation vascular instability. **Journal of Neurosurgery**, v. 129, n. 6, p. 1464-1474, Dec. 2018.

YANG, W. et al. Racial Associations with Hemorrhagic Presentation in Cerebral Arteriovenous Malformations. **World Neurosurgery**, v. 84, n. 2, p. 461-469, Aug. 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oportunidade de compor e escrever esta dissertação de Mestrado demandou intenso trabalho, porém foi uma experiência fascinante. Sem dúvida, foi e sempre será algo marcante para a vida acadêmica de todos os profissionais envolvidos.

A realização deste trabalho de Mestrado só foi possível, em grande parte, devido à colaboração e ao esforço internacional do grupo de pesquisadores responsáveis pelo ensaio clínico randomizado ARUBA. Para compor a análise do atual trabalho foram extraídos e analisados dados do braço prospectivo do estudo ARUBA, que foi composto por pacientes portadores de MAVs cerebrais sem ruptura e não tratadas (previamente randomizados para receber tratamento conservador).

Este trabalho de Mestrado concluiu que, após análise estatística da coorte de pacientes portadores de MAVs não rotas e não tratadas, originada do estudo ARUBA, as categorias de graduação (formadas pelos graus da escala de Spetzler-Martin) não foram associadas ao desfecho de AVC subsequente ou morte. O presente trabalho levanta a questão de saber se é possível prever quais pacientes irão sangrar com base no grau de Spetzler-Martin. O resultado obtido fornece um ponto de partida para que futuras investigações sejam realizadas a respeito dos fatores de risco hemorrágico em MAVs cerebrais.

O principal investigador e coordenador internacional do estudo ARUBA (MOHR et al., 2014b) foi o Professor (Prof.) Jay P. Mohr, neurologista no Instituto Neurológico do centro médico da Universidade de Columbia, em Nova Iorque, EUA. O professor Marco Antonio Stefani, neurocirurgião e orientador deste trabalho de mestrado, foi um dos co-investigadores e membro do grupo de pesquisadores do ARUBA. O Prof. Stefani foi o pesquisador regional (América do Sul e Brasil) responsável do estudo ARUBA e coordenou a etapa brasileira de captação de pacientes e coleta de dados internacionais deste ensaio clínico randomizado, a qual foi executada no departamento de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Através da participação do Prof. Stefani no estudo ARUBA como co-investigador, e de sua parceria de pesquisa com o Prof. Mohr, foi possível que o autor da dissertação de Mestrado aqui apresentada, Diego Sgarabotto Ribeiro, viajasse até Nova Iorque e realizasse visita de caráter clínico e científico ao Prof.

Mohr no Instituto Neurológico do centro médico da Universidade Columbia. O objetivo da visita foi apresentar projeto de pesquisa sobre a história natural das MAVs cerebrais. Impende observar que a visita do Diego à Universidade Columbia ocorreu em novembro de 2016, sendo naquela oportunidade debatidos aspectos do projeto em apreço e da possibilidade de colaboração entre os pesquisadores citados. O projeto apresentado pelo Dr. Diego ao prof. Mohr na ocasião dessa visita viria mais tarde a dar origem ao atual trabalho de mestrado. Após a referida visita, mediante discussões do projeto proposto com o Prof. Stefani, o Prof. Mohr firmou parceria no campo da pesquisa, na qual foram disponibilizados os dados da coorte de pacientes portadores de MAVs sem ruptura originalmente utilizada no estudo randomizado ARUBA.

Assim, o apoio dos pesquisadores ARUBA e a disponibilização do seu banco de dados foram imprescindíveis para a finalização do presente trabalho. O suporte prestado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas e pelo Instituto Neurológico do Centro Médico da Universidade Columbia em Nova Iorque (EUA) foi decisivo na execução deste trabalho. Diversos estudos e debates científicos a respeito das MAVs cerebrais continuam a movimentar a literatura neurovascular internacional. Tal fato merece destaque e põe em evidência trabalhos como o atual, que buscam elucidar parte do intrincado mecanismo de evolução natural das MAVs.

PERSPECTIVAS

O estudo da história natural das MAVs é desafiador, possuindo diversas vertentes de pesquisa. A existência de vários fatores de risco apontados como associados às MAVs e capazes de influenciar a ocorrência de hemorragia nestas lesões vem tornando a investigação científica das MAVs um exercício multidisciplinar. Muitos obstáculos na investigação em apreço precisam ser vencidos, como a falta de evidências sobre os preditores de risco hemorrágico, o debate sobre o melhor tratamento de lesões não rotas e as complicações terapêuticas (DERDEYN et al., 2017). Considerando que pacientes jovens portadores de MAVs não rotas tenham maior expectativa de vida, novos estudos que façam acompanhamento de longo prazo desses indivíduos poderão demonstrar se existe um momento temporal onde os riscos da história natural superem os riscos cirúrgicos (HANAKITA et al., 2016). Nos últimos anos, houve avanços no conhecimento da história natural e dos resultados do tratamento de MAVs, trazendo boas perspectivas futuras (DERDEYN et al., 2017; FLEMMING; LANZINO, 2017; LAAKSO et al., 2011; MORGAN et al., 2017; STURIALE et al., 2013).

Em 2016, em meio aos debates envolvendo o estudo ARUBA, foi realizado o consenso europeu sobre o tratamento de MAVs não rotas, o qual reforçou a necessidade dessas lesões serem avaliadas por equipe interdisciplinar (CENZATO et al., 2017). Sussman et al. (2017) avaliaram o impacto do estudo ARUBA sobre aspectos do tratamento de MAVs em um centro médico terciário, e não observaram mudanças na estratégia de tratamento. Uma extensa revisão sobre o tratamento e a história natural das MAVs, considerou insuficientes as evidências atuais para recomendar um método terapêutico para as MAVs (MORGAN et al., 2017). Está em andamento um novo estudo multicêntrico que irá avaliar tratamentos curativos para MAVs, denominado TOBAS (*Treatment of Brain AVM Study*) (MAGRO et al., 2016). Os pacientes elegíveis serão randomizados para dois grupos: terapia conservadora ou curativa (intervencionista) (MAGRO et al., 2016).

Os pesquisadores do Instituto de Neurologia da Universidade Columbia em Nova Iorque e os investigadores do ARUBA, em associação com pesquisadores internacionais, tendo como um dos principais coordenadores o Prof. Mohr, planejam lançar um novo projeto científico. Este trabalho será um estudo multicêntrico e observacional envolvendo MAVs não rotas, o qual acompanhará os desfechos, a

longo prazo, das modalidades de tratamento, e avaliará fatores de risco de hemorragia subsequente.

O banco de dados disponibilizado pelo estudo ARUBA é uma grande oportunidade de aferir o risco em longo prazo de hemorragia em MAVs não rotas, assim como identificar novos fatores de risco para a ocorrência de sangramento (MOHR; YAGHI, 2015). Igualmente, estudos que atinjam tamanhos grandes de amostra auxiliarão na identificação de preditores de ocorrência de hemorragia em MAVs não rotas (DERDEYN et al., 2017). Um melhor acompanhamento em longo prazo de pacientes não tratados, utilizando desenhos alternativos de pesquisa, assim como outros ensaios controlados randomizados, poderão investigar as incertezas terapêuticas (DERDEYN et al., 2017; MORGAN et al., 2017; SUSSMAN et al., 2017). Especial atenção será cada vez mais dedicada à investigação do subgrupo de pacientes cujas MAVs são consideradas não rotas, uma vez que a melhor estratégia terapêutica para estes casos específicos está por ser identificada.

Futuramente, eu poderei seguir com os estudos das MAVs cerebrais, continuando nesta mesma linha de pesquisa, constituída pela identificação de fatores de risco hemorrágico durante a história natural dessas lesões. Os dados obtidos por novos estudos observacionais e randomizados que estão sendo planejados, iniciarão uma nova etapa na minha busca de evidências a respeito da evolução das MAVs cerebrais.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Quadro 1, demonstrando alguns estudos sobre fatores de risco hemorrágico associados às MAVs cerebrais

ESTUDO	NATUREZA (PROSPECTIVO, RETROSPECTIVO OU META-ANÁLISE)	O ESTUDO INCLUI MISTURA DE MAVs COM RUPTURA (ROTAS)	NÚMERO DE MAVs SEM RUPTURA (NÃO ROTAS)
Abla et al. (2014)	Prospectivo	Não	154 MAVs (37 infratentoriais; 117 supratentoriais)
Abla et al. (2015a)	Prospectivo	Sim	Sem ruptura = 75 Hemorragia silenciosa = 30
Alexander et al. (2015)	Prospectivo	Sim	293
Brown Jr., Wiebers e Forbes (1990)	Retrospectivo e Prospectivo	Não	91
Crawford et al. (1986)	Retrospectivo	Sim	96
Dumont et al. (2015)	Retrospectivo	Sim	28
Fok et al. (2015)	Retrospectivo	Sim	15
Fullerton et al. (2005)	Prospectivo	Sim	659
Graf, Perret e Torner (1983)	Retrospectivo	Sim	57
Gross e Du (2013)	Meta-análise	Sim	928
Guo et al. (2012)	Prospectivo	Sim	544
Halim et al. (2004)	Retrospectivo	Sim	423
Hanakita et al. (2015)	Retrospectivo	Sim	28
Hernández et al. (2012)	Prospectivo	Sim	221
Hernesniemi et al. (2008)	Prospectivo	Sim	99
Hetts et al. (2014)	Prospectivo	Sim	458
Jordan et al. (2014)	Retrospectivo	Sim	19
Kandai et al. (2010)	Prospectivo	Sim	18
Kim et al. (2007)	Prospectivo	Sim	546
Kim et al. (2014); projeto (estudo) MARS	Meta-análise	Sim	1389
Laakso et al. (2011)	Prospectivo	Sim	31
Lawton et al. (2010)	Prospectivo	Sim	154
Li et al. (2015)	Prospectivo	Sim	Não disponível
Lv et al. (2010)	Retrospectivo	Sim	82
Ma et al. (2015)	Prospectivo	Sim	42
Ma et al. (2017a)	Prospectivo	Sim	58
Mohr et al. (2014); estudo ARUBA	Prospectivo (ECR)	Não	226
Mpotsaris et al. (2010)	Prospectivo	Sim	0
Ondra et al. (1990)	Prospectivo	Sim	46
Pan et al. (2013)	Retrospectivo	Sim	66
Pawlikowska et al. (2006)	Prospectivo	Sim	169
Pekmezci et al. (2016)	Retrospectivo	Sim	172
Santos et al. (2009)	Prospectivo	Sim	81
Stapf et al. (2002b)	Transversal	Sim	259
Stefani et al. (2002a)	Prospectivo	Sim	244
Stefani et al. (2002b)	Prospectivo	Sim	244
Tong et al. (2015)	Retrospectivo	Sim	51

ESTUDO	NATUREZA (PROSPECTIVO, RETROSPECTIVO OU META-ANÁLISE)	O ESTUDO INCLUI MISTURA DE MAVs COM RUPTURA (ROTAS)	NÚMERO DE MAVs SEM RUPTURA (NÃO ROTAS)
Tong et al. (2016)	Retrospectivo	Sim	1389
Yang et al. (2015)	Transversal	Sim	128
Yang et al. (2016)	Retrospectivo	Sim	263

Fonte: elaborado pelo autor.

Legendas: ECR = Ensaio Clínico Randomizado MARS = *Multicenter AVM Research Study* (estudo multicêntrico de pesquisa de MAV cerebral) MAV(s) = malformação(ões) arteriovenosa(s) cerebral(is)

APÊNDICE B - Quadro 2, demonstrando os resultados de alguns estudos que analisaram fatores de risco hemorrágico das MAVs cerebrais e sua relação com a história natural destas lesões

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Abla et al. (2014)	154 (37 pacientes com MAVs infratentoriais e 117 com MAVs supratentoriais)	Apresentação após hemorragia: tamanho médio das MAVs em cm: pacientes que tiveram resultado não severo (mRS \leq 3): $2,32 \pm 1,67$; pacientes que apresentaram resultado severo (mRS $>$ 3): $2,50 \pm 1,37$; todos os pacientes: $2,41 \pm 1,52$; $p = 0,488$; análise univariada e multivariada: preditores de apresentação severa (mRS $>$ 3) após ruptura e hemorragia: tamanho da MAV (cm): univariada: OR = 1,03; IC 95%: 0,83 - 1,28; $p = 0,779$; multivariada: OR = 0,90; IC 95%: 0,69 - 1,16; $p = 0,416$; localização na fossa posterior: modelos univariados (OR = 2,60; IC 95%: 1,20 - 5,67; $p = 0,016$) e modelos multivariados (OR = 4,96; IC 95%: 1,73 - 14,17; $p = 0,003$).
Abla et al. (2015a)	242	Tamanho da MAV (cm): grupo sem ruptura = $3,00 \pm 1,14$; grupo com hemorragia silenciosa = $2,88 \pm 1,30$; grupo com ruptura/nova ruptura = $2,72 \pm 1,34$; todos os grupos: $p = 0,290$; aproximadamente um terço dos pacientes sem história clínica de hemorragia associada à MAV teve evidência de hemossiderina na patologia, indicando ocorrência de hemorragia silenciosa na lesão.
Alexander et al. (2015)	519	Análise de regressão logística univariada: o tamanho da MAV em cm foi inversamente relacionado com a apresentação hemorrágica (OR = 0,69; IC 95%: 0,61 - 0,79; $p < 0,001$); regressão logística multivariada: o tamanho da MAV (OR = 0,85; IC 95%: 0,74 - 0,98; $p = 0,025$) manteve significância estatística; drenagem venosa exclusivamente profunda: fortemente preditiva para hemorragia intracraniana (OR = 3,42; IC 95%: 1,87 - 6,26; $p < 0,001$).
Brown Jr., Wiebers e Forbes (1990)	91	Entre as MAVs intracranianas: 16 pacientes (18%) apresentaram 26 aneurismas saculares intracranianos não rotos; HIC ocorreu em 6 (38%) dos 16 pacientes com aneurismas e MAVs associados (seguimento de 4,5 anos), comparados com a ocorrência de HIC em 13 (17%) de 75 pacientes com MAVs sem aneurismas associados (seguimento de 7,1 anos); do total de 16 pacientes com MAVs e aneurismas coexistentes: 4 (25%) apresentaram aneurisma em associação com MAV pequena; 7 (44%) tiveram aneurisma e MAV de médio porte; 5 (31%) tiveram aneurisma associado à MAV grande; risco de HIC entre os 16 pacientes com MAVs e aneurismas coexistentes foi de 7% em 1 ano, em comparação com 3% ao ano entre aqueles que apresentaram MAV apenas; em 5 anos de seguimento (<i>follow up</i>), o risco persistiu em 7% ao ano entre pacientes com MAV e aneurisma associado, enquanto o risco diminuiu para 1,7% ao ano naqueles com MAV apenas; diferença significativa no tempo de sobrevida livre de HIC ($p < 0,0007$).
Crawford et al. (1986)	343	Sintomas ao diagnóstico: total de 343 pacientes no estudo; 72% com hemorragia; de 126 pacientes tratados, 85% tiveram hemorragia; de 217 pacientes sem tratamento, 64% tiveram hemorragia; tamanho da MAV: pequeno diâmetro ($<$ 2cm); grande ($>$ 6cm); houve um excesso de MAVs de tamanho pequeno em pacientes com hemorragia e um excesso de lesões grandes entre pacientes com epilepsia ($p < 0,05$); o risco de HSA durante os 20 anos após o diagnóstico foi de 42% (em 10 anos após o diagnóstico foi de 30%); o tamanho e a profundidade de uma MAV não influenciaram o risco de hemorragia subsequente (futura) e não afetaram mortalidade subsequente; pacientes com lesões pequenas apresentaram maior probabilidade de se apresentarem hemorragia como principal sintoma diagnóstico (82%); porém, MAVs de tamanho pequeno não apresentaram um risco mais elevado de hemorragia subsequente; 21% das MAVs pequenas e 18% das MAVs grandes apresentaram novo sangramento em até 5 anos; as MAVs não tratadas tendem a ser lesões maiores e profundas.
Dumont et al. 2015	50	Grupo do estudo: 50 pacientes; variáveis independentes correlacionadas com complicações: número de pedículos arteriais relacionados ao <i>nidus</i> da MAV ($p = 0,01$), localização eloquente ($p = 0,04$) e diâmetro pequeno do pedículo arterial relacionado ao <i>nidus</i> ($p = 0,05$); análise univariada: estes fatores foram encontrados como sendo robustos preditores de incidência de complicações; as demais características do sistema de classificação de Spetzler-Martin, nomeadamente drenagem venosa profunda ($p = 0,74$) e diâmetro (tamanho) da MAV ($p = 0,43$): não foram encontradas evidências de estarem correlacionadas independentemente com complicações perioperatórias.

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Fok et al. (2015)	68 pacientes pediátricos (crianças e adolescentes com idade ≤ 18 anos)	Idade média dos pacientes: 12 anos (variação de 2 a 18 anos); do total de pacientes, 52 (78%) se apresentaram com hemorragia e 15 (22%) se apresentaram sem hemorragia; o grupo de MAVs sem hemorragia apresentou mais casos assintomáticos; as MAVs < 3cm somaram 45 casos; as MAVs entre 3 e 6cm somaram 22 pacientes; entre os pacientes com hemorragia: as MAVs < 3cm somaram 40 casos (88,9%); as MAVs de 3 a 6cm somaram 12 casos (54,4%); tamanho da MAV ($p = 0,004$) e morfologia do <i>nidus</i> (compacto ou difuso; $p = 0,05$) foram associados à apresentação hemorrágica em análise univariada; análise multivariada: MAVs de pequeno tamanho (<i>nidus</i> < 3cm; $p = 0,002$) e de morfologia nidial difusa ($p = 0,031$) foram identificadas como fatores de risco independentes para apresentação hemorrágica; os demais fatores angiográficos avaliados não foram estatisticamente associados com a apresentação hemorrágica.
Fullerton et al. (2005)	1219 (251 crianças; 968 adultos)	MAVs cerebrais de tamanho pequeno (< 2,5cm) nas coortes avaliadas: 59 crianças (49%) e 229 adultos (48%); RR de MAVs pequenas: adultos vs. crianças = 1,02; IC 95%: 0,83 - 1,25; $p = 0,932$ (não significativo); foram encontradas diferenças na distribuição étnica e no tamanho das MAVs cerebrais entre as duas coortes incluídas no estudo; crianças com MAVs cerebrais: mais propensas a se apresentar com hemorragia; não correm maior risco de sofrer HIC subsequente.
Graf, Perret e Torner (1983)	191	Total: 71 pacientes com diagnóstico de MAVs não rotas; MAVs pequenas (≤ 3cm) em 12 (17%) pacientes; MAVs grandes (> 3cm) em 33 (46%) pacientes; tamanho desconhecido em 26 (37%) dos pacientes; o tamanho da MAV pareceu ser a variável mais importante na determinação do risco de ocorrência de hemorragia inicial: o risco de hemorragia em MAVs grandes foi de 0% em 1 ano de seguimento; 10% aos 5 anos; 34% aos 10 e aos 20 anos; MAVs pequenas: risco de hemorragia de 10% no 1º ano; risco de 52% em 5 anos ($p < 0,05$); risco médio anual de primeira hemorragia decorrente de MAV: 2% - 3%; o risco de novo sangramento aumentou com o avanço da idade; o risco de ressangramento foi de 6% em 1 ano; após o primeiro ano, a taxa média de ressangramento foi cerca de 2% ao ano até 20 anos; MAVs rotas em 134 pacientes: 51 MAVs pequenas (≤ 3cm) e 33 MAVs grandes (> 3cm); 50 MAVs tiveram o tamanho desconhecido; MAVs que ressangraram: 11 grandes (> 3cm); 8 pequenas (≤ 3cm); o tamanho de 13 não era conhecido; hematoma intracerebral ocorreu em 6 MAVs pequenas e em 2 grandes; entretanto, o tamanho da MAV não demonstrou associação com o risco de ressangramento (futuro, subsequente) em MAVs rotas.
Gross e Du (2013)	3923 pacientes foram identificados em 9 estudos de história natural envolvidos na Meta-análise	Estudos combinados envolvendo 3923 pacientes mostraram 40% de MAVs de tamanho pequeno (IC 95%: 35% - 45%); MAVs de tamanho pequeno e idade mais avançada não foram fatores de risco significativos para hemorragia (tamanho global das MAVs < 3cm; HR = 1,0; IC 95%: 0,8 - 1,2; fatores de risco para hemorragia relacionada à MAV estatisticamente significativos: hemorragia prévia (HR = 3,2; IC 95%: 2,1 - 4,3); localização profunda da MAV (HR = 2,4; IC 95%: 1,4 - 3,4); drenagem venosa profunda exclusiva (HR = 2,4; IC 95%: 1,1 - 3,8), aneurismas associados (HR = 1,8, IC 95%: 1,6 - 2,0).
Guo et al. (2012)	975	Tamanho máximo das MAVs (cm): pacientes com evidência de hemorragia antiga (EOOH) = $2,8 \pm 1,5$; pacientes sem evidência de EOOH = $2,9 \pm 1,6$; total de pacientes = $2,9 \pm 1,6$; $p = 0,520$; análises multivariadas: associação de EOOH com: HIC índice (indicadora, apresentação hemorrágica inicial): OR = 3,97; inferior: 2,10; superior: 7,5; $p = 0,001$; novo episódio (subsequente) de HIC após o diagnóstico: OR = 3,53; inferior: 1,35; superior: 9,23; $p = 0,010$; tamanho máximo das MAVs em cm para: evento de apresentação hemorrágica; OR = 0,73 (inferior = 0,65; superior = 0,81; $p < 0,001$); evento de nova HIC após o diagnóstico: HR = 0,91 (inferior = 0,68; superior = 1,21; $p = 0,510$); análises multivariadas para associação de apresentação hemorrágica (HIC índice) com casos de positividade de hemossiderina (OR = 3,64; inferior: 1,1; superior: 12,0; $p = 0,034$) e com o tamanho máximo das MAVs em cm (OR = 0,98; inferior: 0,62; superior: 1,56; $p = 0,942$); evidência de EOOH foi fator de risco para apresentação hemorrágica e hemorragia subsequente; o tamanho das MAVs foi fator de risco apenas para apresentação hemorrágica; positividade de hemossiderina foi fator de risco para apresentação hemorrágica.

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Halim et al. (2004)	790	Apresentação das MAVs com HIC foi o preditor de risco mais importante para a ocorrência de HIC no futuro (subsequente); a HIC futura teve impacto semelhante ao da HIC inicial no resultado funcional; as MAVs que se apresentaram com HIC tiveram maior taxa de hemorragia subsequente em relação às MAVs que se apresentaram sem HIC (análise multivariada; HR = 3,6; IC 95%: 1,1 - 11,9; $p < 0,032$); características das MAVs e o risco de hemorragia subsequente: análise univariada; dimensão máxima da MAV em cm; amostra total de 253 pacientes: média \pm DP (3,2 \pm 1,6); MAVs pequenas (< 3cm) vs. grandes (\geq 3cm): HR = 1,7; IC 95%: 0,7 - 3,9; $p = 0,26$; análise multivariada (variáveis no modelo = 176); tamanho pequeno da MAV (< 3cm); HR = 0,7; IC 95%: 0,2 - 2,7; $p = 0,63$ (não significativo).
Hanakita et al. (2015)	116	Análise univariada: ocorrência de HIC após radiocirurgia estereotáxica (SRS): MAV cujo volume vinha aumentando: HR = 0,83; IC 95%: 0,50 - 1,12; $p = 0,29$; MAV cujo diâmetro máximo vinha aumentando: HR = 0,98; IC 95%: 0,87 - 1,06; $p = 0,62$; análise multivariada: risco hemorrágico pós-SRS: MAV cujo volume vinha aumentando: HR = 0,65; IC 95%: 0,25 - 1,18; $p = 0,21$; MAV cujo diâmetro máximo vinha aumentando: HR = 1,07; IC 95%: 0,88 - 1,30; $p = 0,46$.
Hernández et al. (2012)	500 pacientes; 60 MAVs cerebelares e 401 MAVs cerebrais (39 MAVs do tronco cerebral foram excluídas)	A média de tamanho das MAVs cerebelares foi de 2,5cm; as MAVs cerebelares tiveram maior probabilidade de se apresentar com hemorragia do que as MAVs cerebrais (78% vs. 53%; $p < 0,001$); apresentação hemorrágica de MAVs cerebelares não foi atribuível a diferenças no tamanho das MAVs, medido pelo diâmetro médio ou pelos escores (categorias) de tamanho na escala de Spetzler-Martin ($p = 1,00$); aumento da apresentação hemorrágica: piores escores pré-cirúrgicos da mRS em pacientes com MAVs cerebelares ($p < 0,001$).
Hernesniemi et al. (2008)	238 pacientes sem tratamento (218 MAVs supratentoriais; 18 MAVs infratentoriais; 2 não classificadas)	Período médio de seguimento: 13,5 anos (variação: 1 mês a 53,1 anos); 139 pacientes tiveram MAVs com ruptura prévia antes da admissão; 99 pacientes tinham MAVs sem ruptura (não rotas); durante o seguimento total, 77 pacientes apresentaram hemorragia relacionadas às suas MAVs, resultando numa taxa de ruptura anual global de 2,4%; o risco de novo evento hemorrágico foi maior nos primeiros anos após o diagnóstico; a taxa de ruptura anual foi quase 3 vezes maior nos primeiros 5 anos (4,6%) do que nos anos subsequentes (1,6%); MAV de tamanho grande foi um fator de risco independente muito consistente para prever sangramento futuro em todos os modelos de análise multivariada; modelos de regressão de Cox: MAVs > 5cm de diâmetro tiveram aproximadamente 3 à 3,5 vezes maior risco relativo (RR) em comparação com MAVs < 2,5cm; análises multivariadas: ruptura prévia, localização infratentorial e localização profunda também foram fatores de risco independentes para hemorragia subsequente; a interação entre localização profunda e ruptura prévia foi um fator de risco independente.
Hetts et al. (2014)	833 (203 crianças; 630 adultos)	As Crianças tiveram maior probabilidade de apresentar hemorragia em suas MAVs em relação aos adultos (59% vs. 41%; $p < 0,001$); as MAVs maiores (<i>nidus</i> > 6cm) foram 2 vezes mais comuns em crianças (8%) do que em adultos (4%); as MAVs maiores foram identificadas em idades mais precoces comparadas às MAVs pequenas ($p = 0,009$); após análise multivariada, as MAVs maiores e localizadas centralmente tiveram maior probabilidade de serem diagnosticadas mais precocemente (mais cedo; na infância), independente de outras características (HR = 1,13; IC 95%: 1,07 - 1,20; $p < 0,001$); em contraste, ectasia venosa, aneurismas associados às MAVs e relacionados ao fluxo (em artérias nutridoradas) foram significativamente associados ao diagnóstico tardio de MAV (na idade adulta); localização na fossa posterior e drenagem venosa exclusivamente profunda não foram significativas na análise multivariada, em relação ao tempo de diagnóstico.

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Jordan et al. (2014)	71	<p>Ocorreu evento de hemorragia em 6 pacientes após embolização (8,5%); diâmetro máximo da MAV (em cm; média ± DP; intervalo): 4,1 ± 1,8 (0,7 - 9,0); as MAVs pequenas (< 3cm) totalizaram 16,9% das lesões; as MAVs de tamanho médio (3 - 6cm) computaram 70,4% das lesões; as MAVs grandes (> 6cm) somaram 12,7% das lesões;</p> <p>complicações hemorrágicas ocorreram em 16,7% das MAVs < 3cm de diâmetro, em 6% das MAVs entre 3 a 6cm e em 10% das MAVs > 6cm;</p> <p>risco de hemorragia após embolização: análise univariada; tamanho das MAVs < 3cm (OR = 1,81; IC 95%: 0,20 - 16,7; $p = 0,598$);</p> <p>preditor de hemorragia após embolização: análise multivariada: diâmetro do <i>nidus</i> da MAV < 3cm (OR = 45,02; IC 95%: 1,17 - 203,79; $p = 0,005$);</p> <p>outros fatores preditivos de HIC após embolização foram: desvascularização da lesão superior à 40%, ausência de hipotensão pós-procedimento, drenagem venosa profunda e aneurismas intranidais.</p>
Kandai et al. (2010)	58	<p>Do total de pacientes, 64,9% tiveram tamanho nidal ≤ 3cm, dos quais 86,5% se apresentaram clinicamente com HIC;</p> <p>localização profunda da MAV ($p = 0,003$) foi fator significativo que contribuiu para a ocorrência de HIC (análise multivariada); drenagem venosa profunda não foi associada à ocorrência de HIC (análise multivariada);</p> <p>tamanho nidal pequeno da MAV (< 3cm): preditor independente para HIC em ambos os modelos univariados ($p = 0,0001$) e multivariados (OR = 19,8; IC 95%: 2,7 - 142,9; $p = 0,004$).</p>
Kim et al. (2007)	1464 (1028 da coorte KPMCP; 436 da coorte UCSF)	<p>Acompanhamento médio: 4,7 ± 8 anos para pacientes do KPMCP; 2,8 ± 7,3 anos para pacientes da UCSF; não se observou diferença no tempo para a ocorrência de HIC entre as coortes ($p = 0,57$);</p> <p>não foram observadas diferenças significativas entre as coortes para os principais fatores de risco de HIC, incluindo a apresentação inicial com hemorragia ($p = 0,962$), tamanho da MAV ($p = 0,163$) e drenagem venosa exclusivamente profunda ($p = 0,632$);</p> <p>tamanho das MAVs (cm; média ± DP): 3,0 ± 1,6 (geral); 3,1 ± 1,6 (KPMCP); 3,0 ± 1,6 (UCSF); $p = 0,163$;</p> <p>no geral, 6,8% dos pacientes apresentaram HIC (75 KPMCP; 25 UCSF) durante 6011 pacientes-ano de seguimento, correspondendo à taxa anual de ocorrência de HIC em 5 anos de 2,1% (2,0% KPMCP; 2,8% UCSF);</p> <p>a taxa de HIC anual em 5 anos foi de 3,7% para MAVs rotas na apresentação e de 1,4% para pacientes com MAVs não rotas;</p> <p>apresentação inicial hemorrágica (HR = 3,0; IC 95%: 1,9 - 4,9, $p < 0,001$) e raça/etnia hispânica (HR = 1,9; IC 95%: 1,1 - 3,3; $p < 0,02$) foram preditores independentes de HIC subsequente, ajustando-se para idade, gênero, coorte e interação idade-coorte;</p> <p>o risco de HIC para os hispânicos em relação aos brancos aumentou para 3,1 (IC 95%: 1,3 - 7,4; $p = 0,013$) após ajuste adicional para o tamanho da MAV e drenagem venosa profunda;</p> <p>o tamanho da MAV não foi associado ao risco de hemorragia subsequente em análises univariada (HR = 0,95; IC 95%: 0,81 - 1,13; $p = 0,566$) e multivariada (HR = 1,07; IC 95%: 0,90 - 1,27; $p = 0,453$).</p>
Kim et al. (2014); projeto (estudo) MARS	2525 pacientes foram identificados em 4 estudos de coorte incluídos na Meta-análise e participantes do projeto (estudo) MARS	<p>Total de 2525 pacientes com MAV; 141 eventos hemorrágicos ocorreram, com uma taxa de hemorragia global anual de 2,3% (IC 95%: 2,0% - 2,7%); esta taxa foi maior em MAVs que se apresentaram com ruptura (4,8%; IC 95%: 3,9% - 5,9%), comparado às MAVs que se apresentaram sem ruptura (1,3%; IC 95%: 1,0% - 1,7%);</p> <p>tamanho das MAVs (cm; média ± DP): coortes: UCSF = 3,0 ± 1,6; COL = 3,2 ± 1,6; SIVMS = 2,7 ± 1,5; KPNC = 3,1 ± 1,6; total de todas as coortes (estudo MARS) = 3,0 ± 1,6; $p = 0,001$;</p> <p>tamanho do <i>nidus</i> da MAV não foi um preditor significativo de risco de hemorragia subsequente na análise univariável e em nenhum dos modelos de análise multivariada ($p > 0,05$);</p> <p>foram identificados ainda a apresentação hemorrágica e o aumento da idade como fatores de risco independentes para HIC no <i>follow-up</i>.</p>

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Laakso et al. (2011)	63 pacientes portadores de MAVs de alto grau (classificação de Spetzler-Martin em categorias IV e V) foram selecionados a partir de uma coorte (com número total de 631 pacientes)	<p>Total de 63 pacientes com MAVs de alto grau (Spetzler-Martin IV e V); tempo médio de seguimento de 11,0 anos (variação: 1 mês a 39,6 anos); 50 pacientes: S-M grau IV e 13 pacientes S-M grau V; 23 pacientes (37%) sofreram ruptura subsequente com hemorragia durante o seguimento, com taxa média anual de hemorragia de 3,3% para pacientes com MAVs de alto grau sem tratamento; do total de pacientes, 29 (46%) apresentaram MAVs de tamanho entre 3 e 6cm e 34 (54%) tiveram MAVs com tamanho > 6cm;</p> <p>pacientes com apresentação hemorrágica (hemorragia prévia) de suas MAVs: taxa anual de hemorragia 6,0%; pacientes com MAVs não rotas (sem HIC prévia): taxa anual de HIC de 1,1% ($p = 0,001$; teste <i>log-rank</i>);</p> <p>taxas cumulativas de ruptura em 5 e 20 anos: para MAVs de alto grau não rotas: 5% (IC 95%: 0% - 13%) e 24% (IC 95%: 3% - 46%), respectivamente; e para MAVs de alto grau previamente rotas: 40% (IC 95%: 21% - 58%) e 62% (IC 95%: 42% - 81%), respectivamente;</p> <p>idade, sexo, tamanho da MAV, o grau de Spetzler-Martin (IV ou V), padrão de drenagem venosa e a localização (profunda ou superficial) não foram fatores que influenciaram significativamente a ocorrência de ruptura e hemorragia no acompanhamento (subsequente);</p> <p>apenas a ruptura com hemorragia prévia (MAVs rotas) foi fator de risco independente para ruptura subsequente no seguimento (HR ajustado = 5,09; IC 95%: 1,40 - 18,5; $p = 0,013$; regressão de Cox multivariada), em comparação com as MAVs não rotas.</p>
Lawton et al. (2010)	300	<p>Resultados (desfechos) bons (favoráveis) após a ressecção de MAV foram observados em 239 dos 300 pacientes (80%; escore da mRS entre 0 e 2); com base nas alterações no escore da mRS, 227 pacientes (76%) permaneceram inalterados ou melhoraram, 55 pacientes (18%) tiveram piora neurológica e 18 pacientes (6%) morreram;</p> <p>pacientes que pioraram após o tratamento eram mais velhos, do sexo masculino, e tiveram maior frequência de apresentação sem ruptura (não rota) de suas MAVs, em comparação com os pacientes que melhoraram ou permaneceram inalterados após o tratamento; pacientes que pioraram depois da ressecção cirúrgica tiveram MAVs maiores, difusas, em localização eloquente e com drenagem venosa profunda;</p> <p>análise univariada comparando pacientes que melhoraram neurologicamente ou que permaneceram inalterados com os que deterioraram neurologicamente: pacientes que melhoraram ou que permaneceram inalterados tiveram MAVs de menores tamanhos ($2,4 \pm 1,3$ cm; OR = 1,38; IC 95%: 1,13 - 1,69; $p = 0,001$);</p> <p>regressão logística multivariada utilizando o modelo completo com todas as variáveis identificou a apresentação da MAV sem ruptura (não rota; OR = 2,7), a idade (OR = 1,4) e a drenagem venosa profunda (OR = 2,0) como preditores independentes e significativos de pior pontuação na mRS ($p < 0,05$); no modelo do escore de Spetzler-Martin, o tamanho da MAV (cm) foi o único preditor significativo de pior pontuação na mRS (OR = 1,31; IC 95%: 1,07 - 1,62; $p = 0,009$); no modelo de escore suplementar, idade (OR = 1,4), apresentação não rota (OR = 2,3) e MAV difusa (OR = 2,3) foram preditores independentes de pior prognóstico ($p < 0,05$);</p> <p>acurácia preditiva da nova classificação suplementar proposta para as MAVs foi significativamente melhor que a da classificação de S-M ($p = 0,042$); a acurácia preditiva da classificação suplementar foi apenas ligeiramente menor do que a combinação das classificações ($p = 0,364$);</p> <p>análise demonstrou que o sistema de graduação suplementar proposto, empregando outras 3 variáveis (idade, apresentação hemorrágica e MAV de característica difusa) foi um melhor preditor de desfechos neurológicos, e que a combinação de todas as seis variáveis foi melhor ainda.</p>
Li et al. (2015)	80 (acompanhados após embolização de suas MAVs)	<p>Total de 80 pacientes selecionados para identificar a influência de fatores de risco relacionados ao sangramento após embolização das MAVs; deste total, 34 pacientes tiveram diâmetro da MAV < 3cm e 46 pacientes tiveram diâmetro de sua MAV ≥ 3cm;</p> <p>o tamanho da MAV teve efeito na ocorrência de HIC após embolização, com significância estatística após análise multivariada ($p = 0,05$); idade, aneurisma associado à MAV, a área embolizada e os tipos de drenagem venosa tiveram efeito marcante na ocorrência de HIC pós-embolização, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$);</p> <p>curvas de sobrevida: área embolizada e diâmetro da MAV no prognóstico; área embolizada < 50% e diâmetro da MAV ≥ 3cm apresentaram melhor prognóstico em relação à área de embolização $\geq 50%$ e diâmetro da MAV < 3cm ($p < 0,05$).</p>
Lv et al. (2010)	144	<p>Do total de indivíduos, 62 pacientes (43,1%) se apresentaram com HIC; drenagem venosa profunda, sexo masculino, idade (≤ 30 anos) ou tamanho da MAV não foram significativamente associados com risco de hemorragia subsequente; estatística para a variável tamanho pequeno da MAV: RR = 0,7; IC 95%: 0,2 - 2,1; $\chi^2 = 0,4$; $p > 0,5$.</p>

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Ma et al. (2015)	108 pacientes pediátricos (≤ 18 anos de idade), sendo 65 MAVs periventriculares	<p>Identificados 108 casos de MAV cerebral pediátrica; 66 casos (61,1%) se apresentaram com hemorragia inicial; do total de 108 pacientes, 65 (60,2%) apresentaram MAVs de localização periventricular, e 70,8% delas se apresentaram com HIC; das MAVs de localização não periventricular, 46,5% tiveram hemorragia ($p = 0,011$); entre essas 66 MAVs pediátricas com apresentação hemorrágica: 69,7% dessas rupturas ocorreram em MAVs periventriculares; 30,3% dessas rupturas ocorreram em MAVs de outras localizações ($p = 0,011$); ocorreram 70 hemorragias em 66 MAVs rotas: taxa anual global de hemorragia de 5,47% em pacientes pediátricos; ocorreram 50 hemorragias em 46 casos de MAVs periventriculares rotas (727 pacientes-ano de seguimento): taxa anual de hemorragia de 6,88% em MAVs pediátricas; odds ratio (OR) para ruptura de MAV periventricular em comparação com MAV não periventricular: OR = 1,965 (IC 95%: 1,155 - 3,341; $p < 0,05$); o tamanho do <i>nidus</i> foi significativamente menor nas MAVs que se apresentaram com hemorragia: $35,64 \pm 18,54\text{mm}$ vs. $45,33 \pm 18,25\text{mm}$; $p = 0,009$; o tamanho maior (aumentado) do <i>nidus</i> da MAV foi considerado um fator protetor; modelo multivariado: a localização periventricular da MAV (OR = 3,44; IC 95%: 1,32 - 8,92; $p = 0,011$) e o tamanho nidal (OR = 0,96; IC 95%: 0,94 - 0,98; $p = 0,005$) foram preditores independentes de apresentação hemorrágica; taxas de sobrevivência sem hemorragia foram menores para crianças com MAV cerebral periventricular (log-rank: $p = 0,01$); análise univariada: localização periventricular (HR = 1,91; IC 95%: 1,13 - 3,25; $p = 0,016$) e tamanho do <i>nidus</i> (HR = 0,98; IC 95%: 0,96 - 0,99; $p = 0,015$): preditores de risco para hemorragia futura em MAVs pediátricas; entretanto, após análise multivariada, nenhuma dessas variáveis acima foi estatisticamente associada com ruptura precoce e hemorragia subsequente em MAVs pediátricas, independentemente de outras características.</p>
Ma et al. (2017a)	110 pacientes pediátricos (≤ 18 anos de idade)	<p>Total de 110 MAVs pediátricas com média de seguimento de 2,1 anos (intervalo: 1 mês a 15,4 anos); deste total, 52 MAVs (47,3%) já tinham história de hemorragia prévia (rotas) na admissão; 58 MAVs (52,7%) não apresentaram hemorragia (não rotas) na admissão; risco anual médio de HIC devido a MAVs não tratadas em crianças: 4,3%; análises univariadas e multivariadas: localização profunda, derivação arteriovenosa rápida (<i>shunt</i>), drenagem venosa profunda e ausência de ectasia venosa generalizada foram altamente preditivas de hemorragia como apresentação inicial em crianças com MAVs; idade, tamanho das MAVs, localização infratentorial e aneurismas associados não foram fatores preditores de risco para apresentação hemorrágica em MAVs pediátricas; regressão de Cox univariada: idade mais jovem ao diagnóstico não foi associada à ocorrência precoce de hemorragia subsequente (futura); a ausência de ectasia venosa generalizada foi associada a um risco relativo significativamente aumentado (RR = 6,19; IC 95%: 1,28 - 29,94) para a ocorrência de ruptura com hemorragia da MAV durante o <i>follow-up</i>; drenagem venosa profunda, localização profunda da MAV, localização infratentorial e aneurismas associados não foram fatores de risco significativos para evento de ruptura subsequente na análise univariada; não foi encontrada associação entre o tamanho da MAV e o risco subsequente (futuro, durante o <i>follow-up</i>) de hemorragia destas lesões; análise multivariada: utilizados 4 diferentes modelos estatísticos; em pelo menos 3 destes modelos, a ausência de ectasia venosa foi um fator significativo e independente para o risco de ruptura subsequente das MAVs, enquanto que a presença de <i>shunt</i> arteriovenoso rápido foi fator de risco independente de HIC subsequente em 2 dos seus modelos; o risco anual de ruptura foi de 11,1% nas MAVs que se apresentaram sem ectasia venosa generalizada, mas com <i>shunt</i> arteriovenoso rápido.</p>
Mohr et al. (2014); estudo ARUBA	226	<p>O diâmetro de todas as MAVs randomizadas foi menor que 6,0cm ($< 3,0\text{cm}$, $n = 138$; entre 3,0 - 6,0cm, $n = 85$); análise por intenção de tratamento: desfecho de resultado clínico primário (tempo até o primeiro AVC ou morte): o risco de ocorrer o desfecho primário de AVC ou morte (risco instantâneo) foi significativamente menor no grupo que recebeu tratamento conservador (observação clínica; HR = 0,27; IC 95%: 0,14 - 0,54) em comparação com o grupo que recebeu terapia intervencionista ($p < 0,0001$); melhor resultado funcional foi constatado no grupo que recebeu tratamento conservador: o risco de morte e incapacidade neurológica (mRS ≥ 2) aos 30 meses de <i>follow-up</i> foi significativamente menor para o grupo que recebeu tratamento conservador (15,1%) em relação ao grupo que recebeu terapia intervencionista (46,2%; RR = 0,33; IC 95%: 0,16 - 0,66).</p>

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Mpotsaris et al. (2010)	6	História natural das MAVs da fossa posterior: alto risco de hemorragia intracraniana; o curso natural não é determinado apenas pela MAV, mas também de forma independente pela formação de aneurismas associados e pela ruptura com hemorragia subsequente; fatores de risco independentes para HIC: avanço da idade, localização profunda da MAV e drenagem venosa exclusivamente profunda.
Ondra et al. (1990)	160	Do total de 160 pacientes incluídos, o evento inicial de apresentação foi a HIC em 71%; os 29% restantes tiveram outras apresentações sem hemorragia (não hemorrágicas); após o início do estudo, 64 (40%) dos 160 pacientes tiveram pelo menos um episódio hemorrágico no <i>follow-up</i> ; taxa de ressangramento anual global das MAVs: 4,0% (total de 147 novos eventos de HIC na população; intervalo médio entre eventos hemorrágicos: 7,7 anos); nos pacientes que tiveram hemorragia na apresentação (MAVs previamente rotas), a taxa de hemorragia anual foi de 3,9%; foi verificada taxa relativamente constante de hemorragia durante os 20 anos iniciais de <i>follow-up</i> , com um declínio de quase 50% posteriormente; taxa de mortalidade anual foi de 1,0%, tanto para todos os pacientes como para os que tiveram hemorragia na apresentação; 23% da população estudada morreu em decorrência de hemorragia associada à MAV; taxa de morbidade global: 1,7%; para os pacientes cujas MAVs tiveram hemorragia na apresentação (rotas), esta taxa foi de 2,4%; taxa combinada de morbidade e mortalidade para todos os pacientes: 2,7%; taxa de morbidade e mortalidade para pacientes com MAVs que tiveram apresentação hemorrágica (rotas): 3,4%; foi verificado que 34% da população (85% dos que sangraram) sofreu grande morbidade ou morte; o curso clínico de todos os pacientes sintomáticos com MAV cerebral foi o mesmo independentemente do modo de apresentação.
Pan et al. (2013)	152 pacientes portadores de MAVs supratentoriais	De um total de 152 pacientes com MAVs supratentoriais, a incidência geral de HIC na apresentação foi de 56,6% (86/152); 70,6% das MAVs de localização profunda se apresentaram com hemorragia e 52,5% das MAVs superficiais se apresentaram com hemorragia; a localização profunda de MAV supratentorial foi correlacionada com apresentação inicial hemorrágica em análise univariada ($\chi^2 = 3,499$; $p = 0,046$), mas não no modelo multivariado ($p = 0,144$); em relação ao tamanho das MAVs: pequenas (< 3cm): 25 hemorrágicas (62,5%) e 15 não hemorrágicas (37,5%); médias (3 a 6cm): 50 hemorrágicas (56,2%) e 39 não hemorrágicas (43,8%); grandes (> 6cm): 11 hemorrágicas (47,8%) e 12 não hemorrágicas (52,2%); houve tendência das MAVs pequenas estarem associadas com maior risco de apresentação hemorrágica, porém as taxas hemorrágicas não foram significativamente diferentes entre os grupos de tamanhos ($\chi^2 = 1,294$; $p = 0,524$); do total de MAVs, 44 apresentaram suprimento através de artérias perfurantes, das quais 39 (88,6%) sangraram a uma taxa significativamente maior em relação as MAVs supratentoriais que tiveram suprimento arterial terminal ($\chi^2 = 25,904$; $p = 0,000$); entre as MAVs supratentoriais, 24 delas tiveram drenagem venosa exclusivamente profunda; destas, 21 (87,5%) se apresentaram com hemorragia; esta taxa foi maior comparada às MAVs supratentoriais com outros tipos de drenagem venosa ($\chi^2 = 11,099$; $p = 0,004$); análise multivariada: apresentação hemorrágica das MAVs supratentoriais correlacionada de forma estatisticamente significativa com: suprimento através de artérias perfurantes e drenagem venosa exclusivamente profunda.
Pawlikowska et al. (2006)	284	Ocorrência de nova HIC não foi associada a características demográficas e clínicas das MAVs; o tamanho da MAV e a ocorrência de um novo evento de HIC: MAVs < 3cm (4,6%); lesões > 3cm (9,3%); total = 6,9%; $p = 0,19$; associação entre o genótipo ApoE e o comportamento clínico das MAVs cerebrais; portadores do alelo ApoE $\epsilon 2$ apresentaram um risco 5 vezes maior de nova HIC no curso natural da suas MAVs.

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Pekmezci et al. (2016)	448; informações clínicas e de angioarquitetura completas das MAVs disponíveis em 340 pacientes (75,9% dos casos)	<p>Hemossiderina foi observada em 48,2% (216/448) das amostras; hemosiderina extensa foi observada em 2,2% (10/448) das amostras; de um total de 340 pacientes com dados clínicos disponíveis, 168 (49,4%) apresentaram evidência clínica de ruptura com hemorragia antes da ressecção; a maioria dos casos clinicamente rotos apresentaram sinais e sintomas de hemorragia (89,2%); tamanho da MAV (cm; média ± DP): não rotas (n = 172): 2,9 ± 1,2; hemorrágicas (rotas; n = 168): 2,6 ± 1,3; total (n = 340): 2,7 ± 1,2; características clínicas determinantes de eventos hemorrágicos nas MAVs, anteriores à ressecção cirúrgica (n = 340): tamanho da MAV (cm): análise univariada: OR = 0,80; IC 95%: 0,67 - 0,96; $p = 0,015$; multivariada: OR = 0,76; IC 95%: 0,62 - 0,94; $p = 0,011$; as MAVs pequenas foram associadas à ocorrência de hemorragia clínica no período do estudo em análises univariada ($p = 0,015$) e multivariada ($p = 0,011$); a drenagem venosa exclusivamente profunda associou-se à ruptura nos modelos univariado ($p < 0,001$) e multivariado ($p = 0,001$); aneurismas associados às MAVs foram correlacionados à hemorragia no modelo multivariado ($p = 0,019$); macrófagos/hemossiderina foram observados em um número significativo de MAVs; têm valor na determinação da existência de SIM como fator de risco para hemorragia subsequente; a positividade da hemosiderina foi associada à ruptura clínica nos modelos univariados (OR = 2,69; IC 95%: 1,73 - 4,18; $p < 0,001$), multivariados (OR = 2,70; IC 95%: 1,69 - 4,34; $p < 0,001$) e também após a realização de análise de sensibilidade recalculando a regressão logística multivariada com apenas novos pacientes (OR = 3,15; IC 95%: 1,83 - 5,43; $p < 0,001$); a quantidade de tempo decorrido entre a evidência clínica de ruptura e ressecção da MAV foi associada ao aumento da positividade da hemossiderina (OR = 1,46; IC 95%: 1,06 - 2,00; $p = 0,019$).</p>
Santos et al. (2009)	170	<p>No total, foram avaliados 170 pacientes portadores de MAVs (78 femininos e 92 masculinos); principal forma de apresentação diagnóstica inicial das MAVs: hemorragia em 89 (52%) pacientes; forma não hemorrágica em 70 pacientes (48%); no total, 78 MAVs (46%) tinham tamanho pequeno do <i>nidus</i> (< 3cm), 74 MAVs (43%) tinham tamanho médio (3 a 6cm) e 18 MAVs (11%) tinham tamanho grande (> 6cm); aneurismas arteriais foram diagnosticados em 20 (12%) pacientes com MAVs; 9 aneurismas originados em artérias nutridorais, 8 aneurismas intranidais e 3 aneurismas situados em vasos não relacionados às MAVs; veia de drenagem única ocorreu em 62 casos (36%); veias de drenagem múltiplas ocorreram em 105 casos (62%); a drenagem venosa não foi classificada em 3 casos (2%); as MAVs contendo <i>nidus</i> de tamanho pequeno ($p = 0,002$) assim como aferência arterial ($p = 0,007$) e eferência venosa únicas ($p = 0,003$), foram associadas à apresentação hemorrágica; MAVs de tamanho nidal grande foram negativamente associadas à apresentação hemorrágica; a apresentação hemorrágica foi positivamente associada com MAVs de grau I (S-M; $p = 0,049$) e negativamente associada com MAVs de grau V (S-M); análise multivariada: tamanho pequeno do <i>nidus</i> da MAV (OR = 5,57; IC 95%: 1,55 - 20,00; $p = 0,008$), artéria nutridora e veia de drenagem únicas (OR = 6,08; IC 95%: 1,64 - 22,50; $p = 0,007$), e MAV com um único compartimento (OR = 2,39; IC 95%: 1,03 - 5,56; $p = 0,043$), foram fatores separadamente associados com apresentação hemorrágica.</p>
Stapf et al. (2002b)	463	<p>Aneurismas arteriais foram encontrados em 117 pacientes (25%) com MAVs: 54 aneurismas de artéria nutridora relacionados ao fluxo; 21 aneurismas intranidais; 18 aneurismas não relacionados ao fluxo da MAV; 24 pacientes tiveram mais de um tipo de aneurisma; a HIC foi o sintoma de apresentação em 204 (44%) pacientes com MAVs; aneurismas arteriais concorrentes (simultâneos) às MAVs foram significativamente mais frequentes em pacientes com apresentação hemorrágica comparado aos pacientes com apresentação não hemorrágica; esta diferença manteve-se significativa ($p < 0,0001$) em modelo multivariado que controlou para idade, sexo, tamanho da MAV e drenagem venosa profunda (OR = 3,17; IC 95%: 1,91 - 5,28); a média do maior diâmetro das MAVs foi de 34mm (DP: 17mm); modelo univariado; média do maior diâmetro das lesões: MAVs hemorrágicas: 28 mm (DP: 17mm); MAVs não hemorrágicas: 40mm (DP: 15mm); OR = 0,95; IC 95%: 0,94 - 0,96; $p < 0,0001$; modelo multivariado; tamanho da MAV: OR = 0,94; IC 95%: 0,93 - 0,96; $p < 0,0001$; modelo univariado demonstrou que o risco relativo de apresentação hemorrágica em MAVs foi de 2,28 (IC 95%: 1,12 - 4,64) para pacientes com aneurismas intranidais e de 1,88 (IC 95%: 1,14 - 3,08) para pacientes com aneurismas originados de artérias nutridorais; modelo multivariado demonstrou efeito independente dos aneurismas de artéria nutridora (OR = 2,11; IC 95%: 1,18 - 3,78) sobre a ocorrência de apresentação hemorrágica; nenhum efeito significativo foi observado para aneurismas intranidais e aneurismas não relacionados ao fluxo da lesão.</p>

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Stefani et al. (2002a)	390	Análise univariada: as MAVs pequenas (< 3cm) tiveram tendência a apresentar maior frequência de sangramento na apresentação clínica inicial (OR = 2,73; IC 95%: 1,8 - 4,15; $p < 0,0001$); o tamanho não permaneceu como fator de risco significativo para hemorragia com os métodos multivariados.
Stefani et al. (2002b)	390	As MAVs maiores ou grandes (> 3cm) foram mais propensas a apresentar novos eventos hemorrágicos (subseqüentes, futuros); análise univariada: OR = 2,13; IC 95%: 1,23 - 3,57; $p = 0,007$; análise multivariada: OR = 2,5; IC 95%: 1,41 - 4,35; $p < 0,0001$.
Tong et al. (2015)	98 idosos (> 60 anos) portadores de MAVs (selecionados de base de dados com 2790 pacientes com MAVs)	Total de 98 pacientes, com 48% deles se apresentando com hemorragia; o tamanho das MAVs variou de 1,0 a 7,2cm (média de 3,9cm); MAVs < 3cm somaram 42 casos (43%); MAVs ≥ 3 e < 6cm contabilizaram 35 casos (36%); as MAVs ≥ 6 cm totalizaram 21 casos (21%); a localização supratentorial das MAVs foi encontrada em 77 pacientes; a localização infratentorial foi encontrada em 21 casos; a localização profunda foi verificada em 3 pacientes; os fatores de risco para hemorragia na apresentação inicial das MAVs foram (análise multivariada): hipertensão ($p = 0,018$); drenagem venosa exclusivamente profunda ($p = 0,029$); MAVs de tamanho pequeno (< 3cm; OR = 2,61; IC 95%: 1,05 - 6,47 $p = 0,038$); taxa de obliteração global das lesões; após microcirurgia somente ou embolização pré-operatória antes da microcirurgia: 95%; após embolização apenas: 30%; após radiocirurgia apenas: 45%; ocorrência de complicações: 15% após cirurgia; 30% após embolização; 36% após radiocirurgia; 64% após observação sem intervenção; no último acompanhamento, um bom estado funcional (mRS < 2) foi alcançado em 69% da população total; fatores significativamente preditivos de piora do estado neurológico funcional; análise multivariada: mRS ≥ 2 na linha de base ($p = 0,026$); localização eloquente da MAV ($p = 0,032$); maior grau na classificação de Spetzler-Martin ($p = 0,027$); a ressecção cirúrgica foi um fator negativo (fator protetor) relacionado a um melhor resultado funcional ($p = 0,017$).
Tong et al. (2016)	3299	Total de 3299 MAVs; a apresentação inicial foi hemorragia em 57,9% dos casos; convulsões em 20,9% dos casos; cefaleia crônica em 14,9%; déficit neurológico focal em 5,2%; incidental em 1,2% dos casos; idade jovem e sexo feminino: associados com apresentação hemorrágica ($p < 0,05$); frequências de sangramento: maiores em pacientes < 10 anos de idade ($n = 178$; 72,7%); entre 10-19 anos ($n = 527$; 67,4%); e 20 - 29 anos ($n = 522$, 59,8%); tamanho das MAVs (cm: número; % de pacientes): < 3cm: 1943; 58,9%; $\geq 3 < 6$ cm: 1250; 37,9%; ≥ 6 cm: 106; 3,2%; HIC foi mais provável de ocorrer em pacientes com MAVs localizadas nos gânglios basais, no corpo caloso, nos ventrículos, no cerebelo e no tronco encefálico ($p < 0,05$); em comparação com MAVs frontais, as lesões temporais apresentaram maior probabilidade de hemorragia ($p < 0,05$).
Yang et al. (2015)	194	Total de 194 pacientes: 66 (34%) com apresentação hemorragia e 128 (66%) com apresentação não hemorrágica; características de linha de base que diferiram significativamente entre pacientes com apresentação hemorrágica e pacientes sem hemorragia em suas MAVs: raça ($p < 0,01$), tamanho da MAV ($p < 0,01$), menos que 3 artérias nutridoradas ($p = 0,01$), ausência de suprimento da MAV pela artéria cerebral média ($p < 0,01$) e localização ($p < 0,01$); dos 62 pacientes não brancos, 32 (51,6%) se apresentaram com hemorragia; de 132 pacientes brancos ($p = 0,01$), 34 (24,6%) se apresentaram com hemorragia; de 39 pacientes negros, 21 (53,8%) se apresentaram com hemorragia, frequência que foi significativamente aumentada comparada com a população branca ($p < 0,01$); MAVs pequenas tiveram maior frequência de apresentação hemorrágica; análise univariada: tamanho da MAV como variável categórica (pequenas < 3cm vs. grandes ≥ 6 cm): OR = 2,82; IC 95%: 1,54 - 5,27; $p < 0,01$; o tamanho crescente da MAV (aumento; variável contínua) foi associado com significativa diminuição nas chances (<i>odds</i>) de apresentação hemorrágica (OR = 0,60; IC 95%: 0,45 - 0,77; $p < 0,01$), com redução de 0,09 no OR a cada 1cm de aumento no tamanho da MAV; o tamanho da MAV, como variável contínua, em análise multivariada: mostrou redução de 0,35 nas chances (<i>odds</i>) de apresentação hemorrágica a cada 1cm de aumento no tamanho da MAV (OR = 0,65; IC 95%: 0,48 - 0,86; $p < 0,01$); análise multivariada: variáveis raça/etnia não branca (OR = 3,09; IC 95%: 1,52 - 6,44; $p < 0,01$), localização lobar não frontal (OR = 2,61; IC 95%: 1,2 - 5,59; $p = 0,02$), localização em gânglios da base (OR = 6,20; IC 95%: 1,52 - 26,26; $p = 0,01$) ou localização no tronco encefálico (OR = 4,41; IC 95%: 1,38 - 14,92; $p = 0,01$) foram associadas à apresentação hemorrágica; idade, varizes venosas e hipertensão falharam em demonstrar significância estatística na análise multivariada final.

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	PRINCIPAIS RESULTADOS
Yang et al. (2016)	420	<p>Número total de 420 pacientes com MAVs tratadas; 157 pacientes com apresentação hemorrágica (MAVs rotas) e 263 sem apresentação hemorrágica (MAVs não rotas); 398 lesões (94,7%) não tiveram hemorragia tardia (a partir de 2 anos após tratamento) e 22 (5,23%) tiveram hemorragia tardia;</p> <p>tamanho médio das MAVs (cm; DP): total de pacientes = $3,0 \pm 1,6$; pacientes sem hemorragia tardia pós-tratamento = $2,9 \pm 1,6$; pacientes com hemorragia tardia pós-tratamento = $3,8 \pm 1,9$; $p < 0,01$;</p> <p>ocorrência de hemorragia tardia por modalidade de tratamento; grupo I: cirurgia ± embolização (9,1%); grupo II: radiocirurgia ± embolização (63,6%); grupo III: embolização apenas (22,7%); grupo IV: cirurgia + radiocirurgia ± embolização (4,5%);</p> <p>risco hemorrágico anual tardio (após 2 anos) para cada grupo de tratamento: grupo I: 0,4%; grupo II: 1,2%; grupo III: 3,7%; grupo IV: 1,7%; análise de sobrevivência mostrou menor risco de hemorragia tardia no grupo I ($p < 0,01$);</p> <p>tamanho da MAV (cm; DP) como fator de risco em cada modalidade de tratamento: grupo I (n = 122): $2,4 \pm 1,1$; grupo II (n = 258): $3,1 \pm 1,7$; grupo III (n = 28): $3,5 \pm 1,9$; grupo IV (n = 12): $3,6 \pm 1,9$; $p < 0,01$;</p> <p>pacientes que apresentaram hemorragia tardia pós-tratamento em geral tiveram MAVs de maior tamanho: 3,8cm vs. 2,9cm; $p < 0,01$.</p>

Fonte: elaborado pelo autor.

Legendas: ApoE($\epsilon 2$) = *Apolipoprotein E allele $\epsilon 2$* (apolipoproteína E alelo $\epsilon 2$); AVC = acidente vascular cerebral; COL = *Columbia AVM Study* (Estudo de MAV da Universidade Columbia); Cox = modelo estatístico usado para análise de sobrevivência; DP = desvio padrão; EOOH = *evidence of old hemorrhage* (evidência de hemorragia antiga); *follow up* = tempo de acompanhamento, seguimento; HSA = hemorragia subaracnoide; HIC = hemorragia intracraniana; HR = *Hazard Ratio* (taxa de risco ou proporção de risco; é a razão entre as taxas de risco correspondentes às condições descritas por dois níveis de uma variável explicativa); IC = intervalo de confiança; KPMCP = *Kaiser Permanente Medical Care Program*; KPNC = *Kaiser Permanente of Northern California AVM Study* (Estudo de MAVs Kaiser Permanente do Norte da Califórnia); *log-rank* = teste estatístico de hipóteses para comparar as distribuições de sobrevivência de duas amostras; MARS = *Multicenter AVM Research Study* (estudo multicêntrico de pesquisa de MAV cerebral); MAV(s) = malformação(ões) arteriovenosa(s) cerebral(is); mRS = *modified Rankin Scale* (escala de Rankin modificada); OR(s) = *odds ratio* (razão de probabilidades, razão de chances); p = medida de significância estatística; r = risco (percentual); RR = risco relativo; SIM = *Silent Intralesional Microhemorrhages* (micro-hemorragias intralesionais silenciosas); SIVMS = *Scottish Intracranial Vascular Malformation Study* (Estudo Escocês de Malformação Vascular Intracraniana); S-M = escala de Spetzler-Martin (para graduação/classificação de MAVs cerebrais) SRS = *stereotactic radiosurgery* (radiocirurgia estereotáxica); UCSF = *University of California, San Francisco*; vs. = versus; χ^2 = distribuição χ^2 ou qui-quadrado; estatística inferencial, para realizar testes de χ^2 ; avalia quantitativamente a relação entre o resultado de um estudo e a distribuição esperada para o fenômeno.

ANEXOS

**ANEXO A - Parecer digitalizado de aprovação do estudo ARUBA pelo CONEP,
na ocasião da realização da etapa brasileira do respectivo ensaio clínico
randomizado internacional**

ENVIADO POR:CONSELHO NACIONAL DE SAUDE NO. TEL:61 3315 2158 12 JUL. 2007 11:11 P1



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 571/2007

Registro CONEP: 13718 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE – 0393.1.001.165.-06 **Processo nº 25000.007140/2007-14**
Projeto de Pesquisa: "Ensaio clínico randomizado multicêntrico para pacientes portadores de malformações arteriovenosas cerebrais não rotas".
Pesquisador Responsável: Dr. Marco Antonio Stefanini
Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Centro único)
Área Temática Especial: Pesquisa com cooperação estrangeira
Patrocinador: National Institute of Health/ EUA

Sumário Geral do Protocolo

Este é um estudo internacional multicêntrico denominado ARUBA e contará com a participação dos centros: Estados Unidos, Canadá, Europa, Austrália, Ásia e América latina. O coordenador mundial do estudo será o Dr. J. P. Mohr do NIH/ EUA, sendo este o país de origem.

O objetivo geral do estudo será determinar se o tratamento conservador melhora os desfechos a longo prazo de pacientes com Malformação arteriovenosa cerebral não rotas (MAV) em comparação com o tratamento invasivo. Para isto um total de 800 pacientes serão randomizados, no mundo, sendo que 10 destes no centro brasileiro. O estudo prevê um acompanhamento clínico, por um período mínimo de 5 anos e máximo de 7,5 anos (média de 6,25 anos), contados a partir da randomização.

O projeto será conduzido no ambulatório de atendimento à malformações arteriovenosas cerebrais localizado na unidade de internação em neurocirurgia e medicina ambulatorial, vinculado ao serviço de neurologia do hospital de clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes portadores de MAVC que forem referendados para acompanhamento no serviço serão cadastrados e dados clínicos, epidemiológicos e de imagem serão colocados em um banco de dados informatizado. As imagens serão arquivadas e posteriormente analisadas levando em consideração a incidência de eventos relacionados à morbidade e mortalidade.

Está prevista a randomização dos sujeitos em dois braços: 1) Pacientes submetidos ao dos tratamentos atualmente disponíveis: Terapia farmacológica conforme sua adequação aos sintomas clínicos; 2) Pacientes submetidos ao tratamento invasivo: envolvendo esforços profiláticos com um plano para a erradicação da MAV cerebral através do uso de procedimentos endovascular, microcirurgia ou radiocirurgia, separadamente ou em conjunto com terapia farmacológica, para fatores de risco existentes e problemas clínicos co- existentes.

Se os pacientes que estiverem recebendo o tratamento conservador desenvolverem hemorragia ou infarto relacionado à MAV cerebral, serão candidatos a qualquer tratamento invasivo separado ou combinado através de procedimentos endovasculares, microcirurgia ou radiocirurgia. Todos os pacientes com MAV cerebral não-rotas diagnosticada no centro clínico participante, sem tratamento prévio e sem contra-indicações para o tratamento invasivo, serão candidatos a participar do estudo.

Considerações

Após se proceder à análise do projeto de pesquisa em questão, em resposta ao Parecer CONEP nº 309/2007, cabem as seguintes considerações:

- a) O pesquisador apresentou nova versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, adequando a linguagem ao entendimento do voluntário leigo.

ENVIADO POR:CONSELHO NACIONAL DE SAUDE NO. TEL:61 3315 2158 12 JUL. 2007 11:12 P2

Cont. Parecer CONEP 571/2007.

- b) O compartilhamento dos dados, a forma como estes serão armazenados, seu conteúdo e responsabilidades foram explicitados.
c) O estudo foi aprovado no país de origem (Estados Unidos).
d) Os procedimentos previstos no estudo não trarão ônus para o SUS.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: **Protocolo aprovado.**

Brasília, 11 de julho de 2007.


Gyselle Saddi Tannous
 Coordenadora da CONEP/CNS/MS

ANEXO B - modelo digitalizado do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE; seguindo o modelo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre), que foi utilizado no recrutamento de pacientes da etapa brasileira na ocasião do início do estudo ARUBA

Termo de Consentimento Livre Esclarecido do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – ESTUDO "ARUBA"

Autorização do CONEP número:13718

Pesquisador Principal: Marco Antonio Stefani

Coordenador Internacional do Estudo: Jay Mohr

Título do Projeto: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO MULTICÊNTRICO PARA PACIENTES PORTADORES DE MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS NÃO ROTAS – ESTUDO "ARUBA"

Duração da participação: 5 a 7,5 anos

Número previsto de indivíduos: 800

Contato

Marco Antonio Stefani
Professor de Neurocirurgia
Principal Investigador
Telefone: 21028182 / 99851759

Propósito da pesquisa

O propósito desta pesquisa é determinar o que é melhor para pacientes que tiveram diagnóstico de uma malformação arteriovenosa (Angioma) no seu cérebro: se são os procedimentos intervencionistas (cirurgia, embolização ou radioterapia) ou a terapia conservadora (somente com medicamentos).

Informação da pesquisa

INTRODUÇÃO

Estamos o(a) convidando para participar em um projeto de pesquisa. O Investigador principal ou um membro autorizado do grupo de pesquisa vai explicar o propósito da pesquisa, os procedimentos a serem adotados e os potenciais riscos e benefícios da sua participação. Por favor peça ao investigador ou ao membro do grupo de estudo que ele explique qualquer informação que você não tenha entendido.

É importante que sejam entendidos vários princípios gerais que se aplicam a todos que fazem parte de projetos de pesquisa:

- (a) fazer parte em um estudo é inteiramente um ato voluntário;
- (b) você pode não ser beneficiado como resultado desta participação, mas muito conhecimento científico pode ser adquirido pela sua participação, com benefício a outros;
- (c) você pode sair do estudo a qualquer momento sem prejuízo do atendimento recebido na instituição.

A natureza do estudo, os benefícios, riscos, desconfortos e outras informações sobre o estudo são discutidas abaixo. Achados novos significativos descobertos durante o curso do estudo, os quais possam afetar a sua vontade em continuar participando do estudo, serão relatados a você.

Ao todo 800 pacientes serão arrolados neste estudo em aproximadamente 90 instituições diferentes nos Estados Unidos, Canadá, Europa, Ásia, Austrália e América do Sul. Aproximadamente 30 pacientes serão recrutados no Hospital de Clínicas. Você será acompanhado como parte deste estudo por um período mínimo de 5 anos até um máximo de 7 anos e meio, dependendo de como o recrutamento do estudo continuar em nível mundial.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Uma malformação arteriovenosa cerebral (MAV) é um novelo de artérias e veias anormais que estão diretamente conectadas entre elas. Em geral, as artérias levam o sangue arterial oxigenado a partir do coração e o distribuem através de vasos sanguíneos cada vez menores (arteríolas e capilares) a todas as partes do corpo para nutrição dos tecidos (manutenção dos órgãos). As veias trazem o sangue "usado" de volta ao coração. No caso das MAV, existe a ausência de capilares e o sangue vai diretamente da artéria para uma veia. A maioria das MAV está presente ao nascimento, embora algumas vezes sejam formadas como resultado de um traumatismo (batida na cabeça).

O risco maior de uma MAV é de um sangramento repentino em caso de ruptura de seus vasos. Os sintomas deste evento se assemelham a de um acidente vascular cerebral ("derrame"), mas podem incluir também dor de cabeça e convulsões (ataques epiléticos). Algumas MAV causam sintomas (dor de cabeça ou convulsão) sem terem apresentado ruptura e sangramento. Uma MAV que não sangrou é chamada de MAV não-rotas. Algumas vezes uma MAV cerebral é descoberta casualmente após uma investigação cerebral (por uma Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética – exames comumente realizados na cabeça) realizada para outra condição. Você foi convidado a participar do estudo porque foi determinado que você tem uma

MAV cerebral que nunca sangrou e que a sua MAV pode ser tratada por alguma das técnicas de tratamento disponíveis. Não se sabe se é melhor usar uma das técnicas disponíveis para eliminar a MAV ou simplesmente há maior benefício em segui-las sem tratamento intervencionista (como a cirurgia).
O propósito do estudo é verificar qual abordagem é a melhor.

RANDOMIZAÇÃO

Se você decidir participar deste estudo, você será sorteado aleatoriamente (como jogar cara ou coroa) para pertencer a um de dois grupos. Grupo 1 que será submetido a um dos tratamentos atualmente disponível (descrito abaixo); Grupo 2 que será manejado clinicamente (descrito abaixo).

Nenhum dos grupos é experimental. Ambos são escolhas medicamente aceitas. O aspecto "experimental" deste estudo é que você e seu médico não tomarão a decisão sobre se o tratamento será intervencionista ou manejo clínico (observação).

PROCEDIMENTOS

Consulta inicial

Se você decidir participar, você será submetido a um exame neurológico padrão, realizado por um dos neurologistas da pesquisa. Este exame consistirá da medida da pressão arterial, pulso, frequência respiratória, capacidade de atenção, fala, linguagem, memória, habilidade motora, visão, audição, função dos nervos que controlam a face, língua, garganta, força, coordenação e sensibilidade. A você também será pedido que preencha 2 formulários de qualidade de vida.

Consultas de acompanhamento

Se você for randomizado (sorteado) para receber um ou mais procedimentos intervencionistas, você será submetido a um exame neurológico padrão por um neurologista com 48 horas de antecedência de cada procedimento.

Os pacientes de ambos os grupos serão vistos a cada 6 meses pelos primeiros 2 anos e após pelo menos uma vez por ano até o final do estudo. Adicionalmente, você será contactado por telefone em intervalos de 6 meses entre as visitas.

Para os pacientes designados ao grupo de tratamento intervencionista, é uma prática padrão que realizem uma angiografia no final do estudo. Isto é para documentar que a MAV foi completamente tratada. No quinto ano, todos os pacientes do estudo serão submetidos a exame de imagem para documentar modificações na MAV ou qualquer outra alteração neurológica. Em cada visita você será requisitado a preencher questionários sobre qualidade de vida.

Os custos associados com cada tratamento serão analisados. Os pesquisadores coletarão informações sobre custos da sua hospitalização e tratamentos fora do hospital.

3

estágios. Como melhor resultado, a atrofia (encolhimento) da MAV que é resultante acaba eliminando as ligações arteriovenosas e o risco de sangramento. Este efeito da radioterapia pode levar de um a dois anos para ocorrer. Durante este intervalo e até que a MAV esteja completamente fechada, permanece o risco de sangramento na taxa de 1 a 2% ao ano.

Manejo clínico

Se você for randomizado (sorteado) para fazer parte do grupo que irá receber manejo clínico (observacional), você irá receber medicações padrão para tratar quaisquer sintomas que você pode apresentar como resultado de sua MAV, como convulsões ou dores de cabeça. O tratamento clínico utiliza as mesmas medicações e nas mesmas dosagens que são utilizadas para convulsões e dores de cabeça causadas por outros motivos. Se você foi randomizado para o grupo de tratamento intervencionista e estiver apresentando dores de cabeça ou convulsões você receberá também medicações para estes sintomas.

Se a qualquer momento você desenvolver sintomas que sugiram que você apresentou um sangramento da MAV, você terá testes diagnósticos apropriados, por exemplo, Tomografia computadorizada, Ressonância magnética ou angiografia.

Se você desenvolver sangramento da sua MAV, em qualquer momento durante o curso de sua participação neste estudo, você será submetido a procedimentos intervencionistas que serão mais apropriados para tratar o sangramento.

RISCOS

Riscos Gerais

Tanto o tratamento intervencionista quanto o manejo clínico são reconhecidos e aceitos com opções de tratamento das MAVs. Nenhuma destas abordagens é considerada experimental.

Não se sabe se somente o manejo clínico ou tratamento intervencionista com manejo clínico é melhor. O principal risco de uma MAV é a ocorrência de um sangramento (acidente vascular cerebral). Isto pode ocorrer caso a MAV rompa. Este risco está presente tanto se a pessoa for submetida a manejo clínico quanto se for submetida a procedimento intervencionista. O risco de sangramento é de 1 a 8% por ano para indivíduos com MAVs que foram submetidas a manejo clínico. Para pacientes com MAV que tiveram que realizar procedimentos intervencionistas, o risco de sangramento é de 4 a 9% por ano. A morte também é um risco possível relacionado à ruptura de uma MAV, seja se por um sangramento espontâneo ou como consequência de um tratamento.

Riscos das intervenções

As intervenções por si só apresentam baixo risco. O principal risco para todos estes procedimentos é o de sangramento cerebral que pode resultar em seqüela neurológica ou morte. Estes riscos não são notavelmente diferentes

5

Tratamentos intervencionistas

Atualmente, existem três tipos de tratamentos intervencionistas para tratar as MAVs cerebrais: procedimentos endovasculares, procedimentos neurocirúrgicos e radioterapia (radiação ou radiocirurgia).

Se você for sorteado para receber tratamento intervencionista, seu neurologista, seu médico responsável e você tomarão a decisão de qual o procedimento ou qual a combinação de procedimentos que você receberá. Esta decisão sobre qual será a melhor opção de tratamento para você será baseada em sua situação particular. Os detalhes do procedimento serão discutidos com você pelo médico que irá realizá-lo.

Abaixo estão descritos, em termos gerais, o que envolve cada técnica.

É importante que você discuta com seu médico qual o procedimento ou combinação de procedimentos que você será submetido para que você compreenda completamente os riscos e benefícios do tratamento. Todos estes procedimentos são tratamentos padrão para MAVs. Eles não são experimentais.

1. Procedimento Endovascular.

O procedimento endovascular é feito por um médico especialista chamado de neuroradiologista intervencionista, neurologista ou neurocirurgião. Este médico é treinado para posicionar cateteres (tubos pequenos e flexíveis) especialmente desenhados em pequenas artérias que irrigam (levam sangue) para as MAVs.

Estes tubos são inseridos na artéria femoral, localizado na região inguinal, e percorrem os vasos sanguíneos até as artérias cerebrais. Uma vez posicionados, o médico injeta uma material especial que se modifica do estado líquido para o sólido muito rapidamente. Este procedimento é chamado de embolização. Uma vez que o material solidifica, ele bloqueia o fluxo de sangue para as MAVs. Algumas vezes, dependendo da estrutura particular da MAV, este tratamento é feito em múltiplos e separados procedimentos. Isto ocorre, principalmente, porque mais de uma pequena artéria leva sangue para a MAV. Além disso, algumas vezes, após a embolização ter sido completada, é necessário tratamento adicional por neurocirurgia ou radioterapia (veja abaixo) para remover ou reduzir o que restou da MAV.

Neurocirurgia

O objetivo da intervenção neurocirúrgica é a remoção cirúrgica da MAV. Isso envolve a abertura de uma porção do crânio e da membrana que recobre o cérebro (chamada de dura-máter) para ter acesso à MAV. Algumas vezes, um procedimento endovascular é realizado previamente à neurocirurgia a fim de reduzir o tamanho ou diminuir a chance de sangramento da MAV durante a cirurgia.

Radioterapia

Também conhecida como Radiocirurgia, este procedimento envolve radiações de alta energia (como os raios X) que são cuidadosamente direcionadas para a MAV no cérebro. Assim como no procedimento endovascular, esta modalidade de tratamento pode ser feita em vários

4

dos riscos dos mesmos procedimentos para outras doenças que afetam o cérebro, suas artérias ou veias.

Para o tratamento endovascular, o local de acesso do cateter na região inguinal é o local padrão para todas as angiografias. Este local pode desenvolver sangramento, requerendo várias horas de compressão para fazer o sangramento parar. O cateter de angiografia alcança cuidadosamente as artérias do cérebro que levam sangue para a MAV e é possível que o material injetado para bloquear a malformação obstrua pequenos ramos de artérias causando acidente vascular isquêmico (isquemia cerebral) ou mesmo sangramento da MAV. Além disso, o material cuja intenção era bloquear o fluxo de sangue da malformação pode passar inteiramente através da MAV e retornar para o coração pelas veias e alcançar o pulmão. Embora o material seja diluído se isto ocorrer, esta condição pode ocasionar um entupimento de vaso ou coágulo em qualquer parte do corpo. Mesmo sendo uma condição rara, o óbito é um risco potencial de um procedimento endovascular, bem como também para qualquer exame de angiografia.

A neurocirurgia de MAVs do cérebro possui pequeno risco de que o tecido cerebral normal e saudável possa ser lesado durante a abordagem do local da MAV. Durante a cirurgia a MAV pode romper antes da remoção completa e causar um derrame. Embora incomum, o edema cerebral pode ocorrer no local da cirurgia. Também raramente, o óbito (de qualquer causa) é um risco potencial do procedimento neurocirúrgico. Alguns pacientes, sendo em uma cirurgia para MAV cerebral ou qualquer outra, podem desenvolver reação à anestesia, que pode ser perigosa à vida.

A Radioterapia para as MAVs cerebrais possui os mesmos riscos de uma radioterapia da cabeça e cérebro para outras condições como tumores cerebrais. Para MAVs, as doses utilizadas são geralmente menores do que as doses utilizadas para tumores cerebrais mas é possível que a radiação cause dano ao cérebro que circunda a MAV levando a edema cerebral. Adicionalmente pode ocorrer queda de cabelo no trajeto da radiação empregada. Embora sejam raras, algumas hemorragias foram relatadas mesmo após constatada a obliteração da MAV.

Se você for randomizado para o grupo de tratamento intervencionista, a decisão de qual o melhor procedimento para sua condição específica será feita pelo seu neurologista em consulta com outros especialistas apropriados como neurocirurgião, neuroradiologista intervencionista e radioterapeuta.

Riscos do manejo clínico

Além do risco de acidente vascular cerebral, o tratamento medicamentoso possui os riscos de efeitos colaterais das medicações usadas para controlar as convulsões. Com estas medicações, existem os riscos de reações alérgicas. Ocasionalmente, estas medicações podem causar distúrbios na medula óssea (produtora de células do sangue). Se você estiver utilizando uma destas medicações, você realizará exames de sangue apropriados para monitorar estes efeitos colaterais. Se quaisquer destas reações acontecerem, sua medicação será trocada e exames adequados continuarão a serem realizados.

Medicações para o tratamento de dores de cabeça também podem resultar em reações alérgicas. Além disso, eles possuem um risco muito pequeno de sangramento, aproximadamente 2 para cada 1000 pessoas recebendo aspirina após um acidente vascular cerebral.

6

A decisão sobre quais medicações serão utilizadas para tratar seus sintomas serão feitos por você e seu médico. É importante que você entenda quais os efeitos colaterais que podem ocorrer com cada medicação em particular que seu médico prescrever.

Risco para o feto

Este estudo envolve tratamentos ou procedimentos que podem ser perigosos ao feto ou ao lactente. Você não deve participar caso esteja grávida ou esteja amamentando. Se você é uma mulher com potência para engravidar, você deverá requerer o uso de uma forma anticoncepcional efetiva durante todo o estudo. Se você suspeita que possa ter engravidado durante a participação no estudo, você deve contatar a equipe responsável pela pesquisa imediatamente.

Benefícios

Você poderá ou não ser beneficiado pessoalmente com a participação neste estudo.

Tornando-se parte deste estudo, você poderá ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre a natureza das MAVs o que poderá ajudar outras pessoas no futuro.

Você será informado sobre quaisquer notícias significantes que poderão ocorrer durante o período do estudo que podem influenciar sua voluntariedade em continuar participando do estudo.

Procedimentos alternativos

Todas as opções de tratamento que são parte deste estudo estão disponíveis fora deste estudo. Você poderá ter acesso a quaisquer dos procedimentos intervencionistas descritas acima ou manejo clínico mesmo se não participar do estudo.

Confidencialidade

Embora sejam feitos todos os esforços de absoluta confidencialidade sobre seus dados e informações médicas, confidencialidade absoluta não pode ser garantida. Ao assinar este documento, você permite que as informações coletadas durante o estudo sejam disponibilizadas para:

- O investigador, equipe do estudo e outros profissionais de saúde que possam estar avaliando o estudo.

- Representantes dos patrocinadores desta pesquisa, Instituto Nacional de Desordens neurológicas e Acidentes Vasculares Cerebrais; Universidade de Colúmbia; Hospital Presbiteriano de Nova Iorque; Instituto Nacional de Saúde Americana (National Institutes of Health – NIH); Escritório de Proteção aos Direitos Humanos em Pesquisa (Office of Research Protections – OHRP) ou outras agências regulatórias e a Comissão Institucional de Revisão da Universidade de Colúmbia (Columbia University Institutional Review Boards – IRB), que é uma comissão independente que revisa o estudo e assegura adequada proteção dos participantes da pesquisa, requerido por regulamentações federais americanas;

Se os resultados do estudo forem publicados ou apresentados em encontros científicos médicos, você não será identificado.

7

Lesões relacionadas à pesquisa

Caso você fique doente durante o período do estudo, você poderá contactar o Dr. Marco Antonio Stefani, Professor de Neurocirurgia do HCPA e principal investigador pelo telefone: 21028182 ou 99851759 (código 51 de Porto Alegre).

Embora compensações por lesões resultantes da participação nesta pesquisa não sejam disponíveis, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre irá lhe prestar assistência para obtenção de tratamento médico, incluindo tratamento de emergência, cuidados hospitalares e acompanhamento conforme necessário.

Compensação

Você não receberá nenhum pagamento ou outro tipo de compensação por participar deste estudo.

Participação voluntária

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode tomar tempo adicional para ler este termo de consentimento informado ou discutir com sua família. Você pode decidir não participar no estudo. Se você decidir participar, você estará livre para desistir ou sair do estudo a qualquer momento.

Sua recusa em participar, ou sua desistência precoce, não afetarão a qualidade ou disponibilidade para seus cuidados médicos. Assinando estes formulários, seus direitos legais não serão renunciados.

Informações adicionais

Razões para interrupção pelo examinador.

Caso você repetidamente não compareça nas consultas marcadas, sua participação no estudo poderá ser encerrada pelo principal investigador da pesquisa. Uma carta será enviada para você e para seu médico, indicando que você foi afastado do estudo.

Questões

Se você tiver quaisquer perguntas ou dúvidas sobre este estudo, você poderá contactar o Diretor da pesquisa:

Dr. Marco Antonio Stefani
Professor de Neurocirurgia
Principal Investigador
 (51)21018182, ou (51)21018520 ou (51) 99851759.
 mstefani@hcpa.ufrgs.br

Ou o coordenador Internacional do Estudo

Dr. J.P. Mohr pelo email:

jpm10@columbia.edu.

Outras informações podem ser obtidas na página: <http://www.arubastudy.org>.

8

Ou com o responsável pela pesquisa no Brasil:

Prof. Marco Antônio Stefani

Serviço de Neurologia e Neurocirurgia
 Hospital de Clínicas de Porto Alegre
 Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Zaccaro Faraco
 CEP 90035003
 Porto Alegre, RS
 (51)21018182 ou (51)21018520

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

Contato: Profa. Nadine Clausell
 Hospital de Clínicas de Porto Alegre
 Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Zaccaro Faraco
 CEP 90035003
 Porto Alegre, RS
 Fone: (51) 2101 8290

9

Termos do Consentimento

Eu voluntariamente concordo em participar no estudo. Eu li o conteúdo deste consentimento informado e entendi a natureza e objetivo do estudo. Eu discuti com o médico e investigador todos os detalhes deste estudo. Tive a oportunidade de realizar perguntas e minhas dúvidas foram respondidas satisfatoriamente. As explicações dos possíveis riscos e benefícios na participação deste estudo foram fornecidas, incluindo as alternativas à participação.

Eu compreendi que sou livre para não participar deste estudo ou abandoná-lo a qualquer momento. Minha decisão de não participar ou abandonar o estudo não afetará o meu atendimento médico.

Eu confirmo que informei o investigador do estudo sobre: medicações e drogas que eu usei antes de fazer parte do estudo e medicações ou drogas que eu estou tomando ou planejo tomar.

Eu concordo em cooperar com o pesquisador e reportarei quaisquer sintomas não esperados ou não usuais.

Eu compreendi que eu receberei e poderei guardar uma cópia deste consentimento informado. Ao assinar este consentimento, eu não abro mão de meus direitos legais que eu teria se não estivesse participando do estudo.

Assinatura

Indivíduo obtendo consentimento

Nome _____

Data _____ Assinatura _____

Participante do estudo

Nome _____


Data _____ Assinatura _____

10

Fonte: Mohr et al. (2014); Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA (2017).

ANEXO C - imagens ilustrativas digitalizadas, extraídas de segmentos do instrumento informatizado eletrônico para registro *online* de pacientes e coletas de dados, que foi utilizado nas etapas internacionais multicêntricas do estudo ARUBA

Os dados assim coletados, especialmente os relativos aos graus das MAVs de acordo com a escala de Spetzler-Martin (tamanho, drenagem venosa e área de localização cerebral) e do desfecho de AVC sintomático (hemorrágico ou isquêmico) ou morte, foram captados e registrados para utilização no atual trabalho.



SCREENING LOG
(ANY AVM PATIENT SEEN AT SITE; INCLUDE RANDOMIZED PATIENTS)

<input type="checkbox"/> Check box if no patients were screened:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
1. Date of Screening:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>m m m y y y y</small>
2. Age at time of Screening	<input type="text"/> <input type="text"/> years
3. Sex (check one):	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female
4. Enrolled in ARUBA?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5. If Eligible, Reason Not Enrolled in ARUBA:	<input type="checkbox"/> Patient refused randomization: <input type="checkbox"/> Patient Chose Medical Management <input type="checkbox"/> Patient Chose Intervention <input type="checkbox"/> Patient Is Undecided <input type="checkbox"/> Team recommended: <input type="checkbox"/> Team Chose Medical Management <input type="checkbox"/> Team Chose Intervention <input type="checkbox"/> Team Is Undecided
6. If <u>Not</u> Eligible:	Patient ineligible due to: <input type="checkbox"/> Patient unable to sign Informed consent <input type="checkbox"/> Patient < 18 years old <input type="checkbox"/> AMV hemorrhage (current or prior) <input type="checkbox"/> Prior AVM treatment <input type="checkbox"/> AVM considered untreatable <input type="checkbox"/> Baseline Rankin Score ≥2 <input type="checkbox"/> Life expectancy <10 years <input type="checkbox"/> Thrombocytopenia <input type="checkbox"/> Coagulation disorder <input type="checkbox"/> Patient pregnant / lactating <input type="checkbox"/> Severe iodine allergy <input type="checkbox"/> Multiple AVMs <input type="checkbox"/> Spinal fistula <input type="checkbox"/> Vein of Galen malformation <input type="checkbox"/> Cavernous malformation <input type="checkbox"/> Dural fistula <input type="checkbox"/> Developmental venous anomaly <input type="checkbox"/> Neurocutaneous syndrome <input type="checkbox"/> Moya-moya syndrome <input type="checkbox"/> Spinal fistula <input type="checkbox"/> Rondu-Osler-Weber disease <input type="checkbox"/> Other: _____

ARUBA: ELIGIBILITY EVALUATION – AR02

1:1

Patient I.D. - - Date of Screening: / /
d d / m m m y y**INCLUSION CRITERIA: All of the responses to 1-3 must be YES for eligibility**

- | | |
|---|--|
| 1. Patient has an unruptured brain AVM diagnosed by MRI/MRA, CTA and/or angiogram | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 2. Patient is 18 years of age or older | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 3. Patient has signed Informed Consent, Release of Medical Information, and Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA/US only) Forms | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |

EXCLUSION CRITERIA: All of the responses to 1-18 must be NO for eligibility

- | | |
|---|--|
| 1. Patient has BAVM presenting with evidence of recent or prior hemorrhage | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 2. Patient has received prior BAVM therapy (endovascular, surgical, radiotherapy) | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 3. Patient has BAVM deemed untreatable by local team, or concomitant vascular or disease that interferes with/or contraindicates any invasive therapy type (stenosis/occlusion of neck artery, prior brain surgery/radiation for other reasons) | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 4. Patient has baseline Rankin ≥ 2 | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 5. Patient has concomitant disease/life expectancy to less than 10 years | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 6. Patient has thrombocytopenia ($< 100,000/\mu\text{L}$) | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 7. Patient has uncorrectable coagulopathy (INR >1.5) | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 8. Patient is pregnant or lactating | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 9. Patient has known allergy against iodine contrast agents | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 10. Patient has known multiple-foci BAVMs | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 11. Patient has any form of arteriovenous or spinal fistulas | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 12. Patient has a diagnosed Vein of Galen type malformation | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 13. Patient has a diagnosed cavernous malformation | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 14. Patient has a diagnosed dural arteriovenous fistula | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 15. Patient has a diagnosed venous malformation | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 16. Patient has a diagnosed neurocutaneous syndrome such as cerebro-retinal angiomas (von Hippel-Lindau), encephalo-trigeminal syndrome (Sturge-Weber), or Wyburn-Mason syndrome | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 17. Patient has diagnosed BAVMs in context of moyo-moya-type changes | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |
| 18. Patient has diagnosed hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber) | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes |

19. Request waiver for value outside of the protocol defined range Signature: _____ Date: / /
Investigator / Coordinator d d / m m m y y**FOR CCC USE ONLY**Waiver for criteria was approved No Yes
Please comment: _____

ARUBA: AVM MORPHOLOGY - AR06

1:3

Patient I.D. - -

Instructions: Complete items 1 to 4 with images used for enrollment.

1. AVM Side: Right
 Left
 Midline

2. AVM Size Measurements (max. diameter in mm: give at least overall max diameter):
 Maximum (anteroposterior) length mm
 Maximum (mediolateral) width mm
 Maximum (sagittal) height mm

3. Anatomic AVM location (check all applicable):
 Cortex
 Frontal lobe
 Temporal lobe
 Parietal lobe
 Occipital lobe
 Basal ganglia (lenticulostriate, palladium, thalamus, etc.)
 Internal capsule
 Corpus callosum
 Ventricular wall
 Cerebellar hemisphere
 Cerebellar vermis
 Cerebellar nuclei or peduncles
 Brain stem

4. 'Eloquent' AVM location (check one): No Yes*
 (use 'Spetzler-Martin' criteria)
**To be coded yes in cases where the AVM is located in the sensorimotor language, and visual cortex; the hypothalamus and thalamus; the internal capsule; the brainstem; the cerebellar peduncles; and the deep cerebellar nuclei.*

ARUBA: AVM MORPHOLOGY - AR06

2:3

Patient I.D. - -

Instructions: Complete items 5 to 13 with the angiogram used for enrollment.

5. Venous drainage (check all that apply): Superficial drainage component
 Deep drainage component

6. Venous stenosis/occlusion (check one): No Yes Not applicable

7. Venous ectasia/aneurysm (check one): No Yes Not applicable

ARUBA: AVM MORPHOLOGY - AR06

3:3

Patient I.D. - -

13. If aneurysm(s) unrelated to AVM, give arterial location (check all arteries that apply):
 Internal carotid artery (ICA)
 Anterior choroidal artery (AChA)
 Anterior cerebral artery (ACA)
 Middle cerebral artery (MCA)
 Posterior cerebral artery (PCA)
 Posterior communicating artery (PcomA)
 Posterior choroidal artery (PChA)
 Vertebral Artery (VA)
 Posterior inferior cerebellar artery (PICA)
 Basilar Artery (BA)
 Anterior inferior cerebellar artery (AICA)
 Superior cerebellar artery (SCA)
 Internal auditory artery (IAA)
 Other (specify): _____

14. Spetzler-Martin Criteria Score (Score will be calculated by computer if applicable)

Comments: _____

Patient I.D. - Adverse Event I.D.

RECORD THE FOLLOWING DATA FOR EACH ADVERSE EVENT:

Type of adverse event you are reporting (check one event per form submission):

I. NEUROLOGICAL ADVERSE EVENT1. Stroke Intracranial Hemorrhage (specify all areas affected) Parenchymatous Subarachnoid Intraventricular Diagnosed by lumbar puncture Other (specify): _____ Brain Infarction (specify arterial territory): Internal carotid artery Anterior choroidal artery (AChA) Anterior cerebral artery (ACA) cortical branches Anterior cerebral artery (ACA) penetrators Middle cerebral artery (MCA) cortical branches Middle cerebral artery (MCA) penetrators Posterior cerebral artery (PCA) cortical branches Posterior cerebral artery (PCA) penetrators Posterior inferior cerebellar artery (PICA) Anterior inferior cerebellar artery (AICA) Superior cerebellar artery (SCA) Basilar artery/Vertebral artery penetrators

If Stroke (check all that apply):

 Asymptomatic New focal neurological deficit related to stroke New onset headache related to stroke New onset seizure related to stroke2. Seizure unrelated to stroke: Simple focal Partial complex Generalized Not classified3. Focal neurological deficit unrelated to stroke Persistent Reversible Progressing4. Headache unrelated to stroke (check all that apply) Migraine with aura Migraine without aura Episodic tension type headache Chronic tension type headache Unclassified Other (specify): _____5. Other Neurological Event (specify): _____

6. Specify acute invasive therapy intervention performed if neurological adverse event occurred (check all that apply)

 No acute therapy was performed Ventricular drain placement Hematoma evacuation Decompression hemi-craniotomy Brain resection Other (specify): _____

Fonte: Mohr et al. (2014).