

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

**Análise de fatores da angioarquitetura presentes em malformações
arteriovenosas cerebrais associados a manifestação clínica inicial
hemorrágica**

Autor -Marco Antonio Stefani

Orientadora - Prof^ª. Dr^ª. Lígia M. Barbosa Coutinho

Co-orientador - Prof. Dr. Michael Christopher Wallace

TESE DE DOUTORADO

2001

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

**Análise de fatores da angioarquitetura presentes em malformações
arteriovenosas cerebrais associados a manifestação clínica inicial
hemorrágica**

Autor -Marco Antonio Stefani

Orientadora - Prof^ª. Dr^ª. Lígia M. Barbosa Coutinho

Co-orientador - Prof. Dr. Michael Christopher Wallace

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Clínica Médica para obtenção do título de
Doutor**

PORTO ALEGRE

2001

FICHA CATALOGRÁFICA

Stefani, Marco Antonio

Análise de fatores da angioarquitetura presentes em malformações arteriovenosas cerebrais associados a manifestação clínica inicial hemorrágica / Marco Antonio Stefani. – 2000.

iv, 121 p.

Orientadora: Lígia M. Barbosa Coutinho

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina:Clínica Médica.

1. Malformações arteriovenosas cerebrais. 2. Hemorragia cerebral. 3. Angiografia cerebral. 4. Neuroradiologia. 5. Teses. I. Coutinho, Lígia M. Barbosa. II. Universidade federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina:Clínica Médica. III. Título

Dedicada à minha família

Friends are always there,
honest, hopeful, lasting, laughing,
sharing always for you

Friends are forever remembering the important things.

Friends understand when there is no understanding.

Friends know the meaning of smiles, frowns, laughter, tears.

Friends are special.

AGRADECIMENTOS

À orientadora Professora Doutora Lúgia M. Barbosa Coutinho, pelo seu incentivo e apoio na realização desta pesquisa.

Ao professor Michael Christopher Wallace por inestimável ajuda na co-orientação desta tese.

Aos Drs. Karel Terbrugge, Robert Willinsky e Walter Montanera pela ajuda na concepção desta tese.

Ao Dr. Phillip J. Porter pela ajuda na coleta, validação e análise dos dados.

Aos Professores Felipe L. Schneider, Antonio C.H. Marrone, Mauro Guidotti Aquini, Roberto C. Chem, Carlos O. Corso e demais colegas do Departamento de Ciências Morfológicas/Instituto de Ciências Básicas da Saúde/UFRGS pelo incentivo dado durante a realização deste trabalho.

À secretária Judy Ibarra, da Divisão de Neurocirurgia da Universidade de Toronto, pela ajuda na validação dos dados coletados.

Aos professores Bruce B. Duncan e Maria Inês Schmidt pelo incentivo no estudo da epidemiologia clínica.

Ao acadêmico de Estatística, bolsista do Departamento de Medicina Social, Rudimar Schreiber Júnior, pela ajuda com os números.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o sucesso desta pesquisa.

1. INTRODUÇÃO

As malformações vasculares - mais especificamente os angiomas cerebrais - são causa freqüente de morbidade e mortalidade, especialmente quando apresentam manifestações hemorrágicas¹. Tratam-se de anomalias congênitas compostas por um emaranhado de vasos sanguíneos dilatados, onde caracteristicamente existem artérias cerebrais drenando diretamente em veias.

Os angiomas arteriovenosos podem ocorrer em todas as partes do sistema nervoso central, mas são encontradas mais freqüentemente na cavidade craniana². Apresentam uma incidência de hemorragia intracraniana decorrente da sua ruptura estimada entre 4%³ a 10%⁴ com seqüelas residuais graves em cerca de 30%⁴ a 50%³ dos casos após a hemorragia.

A relevância destes resultados tem impulsionado os pesquisadores na busca de fatores relacionados a aspectos das malformações que pudessem ser usados para prever a ocorrência de novos eventos, caracterizando então grupos de pacientes sob maior risco de hemorragia^{1,4,5}.

O avanço das técnicas de imagem em neurologia propiciou uma melhor identificação e compreensão dos aspectos de angioarquitetura das malformações arteriovenosas (MAV) cerebrais. Sua importância clínica e prognóstica em relação à incidência de hemorragia intracraniana, porém, ainda não foi totalmente compreendida.

Como exemplos destes fatores temos o número de artérias que nutrem a MAV, o número, o aspecto e a localização das veias de drenagem, a localização da MAV e o seu tamanho. Estas características, descritas a partir de informações obtidas por métodos de imagem como a angiografia, têm sido associados à ocorrência de hemorragias

cerebrais⁶⁻⁸. O exemplo mais clássico é o que associa as MAV de pequeno tamanho (menos que 3 cm) com risco aumentado de sangramento⁴.

Os estudos existentes relatam as mais diversas associações, tentando estabelecer uma relação estatisticamente significativa. A maioria deles, no entanto, não apresenta um número suficientemente grande a ponto de contrabalançar o grande número de variáveis existentes.

Os fatores de risco para hemorragia nas MAV cerebrais têm sido assunto muito discutido na literatura neurocirúrgica^{6,7,9,10}. Tipicamente, os estudos anteriores enfatizavam as características angiográficas presentes no diagnóstico inicial como fatores prognósticos da ocorrência de novas hemorragias. Na verdade, estes fatores refletem apenas um momento da história natural das MAV e apenas uma análise prospectiva com seguimento destes casos pode revelar quais fatores predispoem ou são mais associados à hemorragia.

O fato de uma característica estar presente em um paciente que se apresentou inicialmente com quadro de hemorragia intracraniana não significa dizer que, no futuro, este paciente tenha um risco aumentado de nova hemorragia. Estes fatores são importantes se os pacientes são acompanhados prospectivamente, de forma que sua influência na história natural da doença pode ser avaliada.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. INTRODUÇÃO

Inicialmente, Cushing e Bailey propuseram em 1928 a classificação das malformações vasculares do sistema nervoso em telangiectasias, angiomas venosos e angiomas arteriais(arteriovenosos). McCormick² propôs classificação semelhante, incluindo as varizes venosas (como um subgrupo das malformações venosas) e os cavernomas. Em 1971 Russel e Rubinstein relataram que o estroma dos angiomas cavernosos na maioria das vezes não continha tecido nervoso, o que firmou a posição dos cavernomas como subtipo independente. A maioria das malformações arteriovenosas cerebrais atualmente pode ser agrupada em *telangiectasias*, *cavernomas*, *angiomas arteriovenosos* e *angiomas venosos*¹¹..

2..2. PATOLOGIA

As telangiectasias são tipicamente lesões pequenas e solitárias, geralmente achados incidentais em necropsia e seu significado patológico ainda não está bem definido. Macroscopicamente correspondem a pequenas lesões compostas de um grupo de vasos dispostos de forma radial, sem bordas bem definidas, semelhantes a “aranhas vasculares”. Microscopicamente são encontrados capilares de parede fina que não possuem camadas de musculatura lisa ou membrana elástica. Caracteristicamente as telangiectasias não possuem veia de drenagem quando identificadas na angiografia cerebral.

Os cavernomas são compostos por sinusóides grandes e tortuosos formando uma massa compacta que não possui parênquima no seu interior. Estes vasos tem uma parede fina, sem tecido muscular ou elástico. Podem apresentar áreas de calcificação e

freqüentemente existem áreas de hemossiderina em tecido gliótico circundando essas malformações, indicando pequenas áreas de hemorragia prévia.

As malformações arteriovenosas ou angiomas arteriovenosos podem ocorrer em todo o sistema nervoso central. Tipicamente existe um enovelado de vasos sangüíneos com canais venosos dilatados e de paredes espessadas. As leptomeninges que os recobrem freqüentemente possuem áreas de espessamento e opacificação. É comum que sejam encontradas áreas de calcificação nos vasos. Microscopicamente os vasos podem variar de artérias e veias bem caracterizadas até vasos de paredes espessadas ou finas. Podem ocorrer dilatações segmentares, principalmente em veias e muitas vezes são encontrados espessamentos hialinizados das camadas íntima e muscular projetados na luz destes vasos. Existe parênquima entre os vasos emaranhados, quase sempre degenerado.

Os angiomas venosos são similares ao descrito acima, porém apenas com veias dilatadas e enoveladas. Os vasos possuem parênquima entre eles, porém não apresentam grandes quantidades de tecido elástico ou muscular nas suas paredes.

O enfoque deste trabalho são os angiomas arteriovenosos, referidos como malformações arteriovenosas e a seguir será apresentada uma revisão sobre as características desta malformação.

- 2.3. INCIDÊNCIA

Estima-se que a incidência de MAV nos Estados Unidos seja em torno de 1/100.000 hab./ano¹², um décimo da incidência de aneurismas cerebrais. Extrapolando a números nacionais, teríamos 1.500 novos casos de MAV diagnosticados por ano no Brasil. A prevalência da doença é bem maior, em torno de 0,52% da população, com base em dados de um estudo onde foram realizadas 5754 necropsias consecutivas onde foram encontradas 30 MAV¹³. As MAV podem manifestar-se clinicamente em qualquer período da vida, porém na maioria das vezes se apresentam entre a segunda e a quarta década de vida^{4,5,14-18}. No estudo Cooperativo de aneurismas cerebrais e hemorragia subaracnóidea 44% dos casos situavam-se entre os 20 e os 40 anos e 31% entre os 40 e os 60 anos¹⁷. Cerca de 54% das MAV que sangraram ocorreram em pacientes de até 30 anos de idade¹⁷.

Na maioria dos estudos não existe uma diferença significativa entre a incidência de MAV relacionada a gênero^{4,17}, embora pequena predominância masculina foi notada por alguns autores^{5,7,18,19}. Não foi estabelecida uma predisposição genética para a incidência destas malformações, embora tratem-se de lesões congênitas.

2.4. CLASSIFICAÇÃO

A classificação mais empregada hoje para caracterização das MAV é a descrita por Spetzler e Martin em 1986²⁰. Esta classificação foi inicialmente proposta para tentar prever o risco individual de morbidade e mortalidade cirúrgica baseando-se em três características da malformação: tamanho, eloquência do local onde estaria sediada a MAV e tipo de drenagem venosa (se profunda ou superficial). Nos anexos podem ser encontrados os protocolos usado na coleta dos dados do presente estudo, onde pode ser observada a esta classificação sumarizada. A classificação de Spetzler e Martin²⁰ vem sendo empregada de forma generalizada para categorizar as MAV dada a facilidade de seu uso e a correlação com prognóstico. Outros estudos validaram a classificação quanto a sua acurácia em relação aos resultados de diferentes modalidades de tratamento²¹.

Outras tentativas de classificação surgiram, algumas mais complexas, mas nenhuma conseguiu substituir a classificação de Spetzler e Martin. Tamaki et al.²² propuseram uma classificação em 5 graus (de 0 a 4), levando em consideração o tamanho (= ou >4cm = 2 pontos; <4cm = 0 ponto), localização (profunda = 1; superficial = 0), suplência arterial (um ou dois sistemas arteriais = 0; três sistemas = 1). O resultado do escore de Karnofsky após a cirurgia poderia ser previsto pela equação

$$\text{Escore de Karnofsky pós-operatório} = 87,2 - 5,6 \times \text{grau obtido}$$

e, embora pareça tentador que se possa fazer a previsão do resultado cirúrgico, este tipo de classificação não pode ser empregada no manejo dos pacientes por falta de uma validação adequada proporcionada por um número maior de casos.

Garretson²³ propôs uma classificação que levava em conta o número de sistemas arteriais envolvidos na aferência da MAV, o número de ramos de cada sistema e a década

correspondente à idade do paciente. A graduação elevada (10 ou mais) correlacionaria-se bem com o risco de complicações cirúrgicas na experiência deste autor.

Shi e Chen²⁴ apresentaram, na mesma data e no mesmo periódico (logo após o trabalho de Spetzler e Martin²⁰), uma classificação que levava em conta quatro itens: tamanho, localização, suplência arterial e drenagem venosa. Esta classificação apresentava quatro graus e, embora sua utilização fosse trabalhosa, correlacionava bem os resultados de morbidade e mortalidade cirúrgica altas com os graus mais elevados da classificação.

2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

2.5.1.Epilepsia:

As crises epilépticas foram as formas iniciais de apresentação mais comuns além da hemorragia, variando de 15% a 32%^{1,7,15,17,19}. Analisando 27 casos com manifestação epiléptica inicial, Leblanc et al.²⁵ encontraram 7 casos que tiveram crises primariamente generalizadas, dez que tiveram crises parciais complexas, 14 com crises parciais simples e 13 apresentaram crises secundariamente generalizadas. Os pacientes deste grupo tinham crises durante 3,5 anos em média antes que a MAV tivesse sido diagnosticada. O EEG era normal em 10 casos e mostrava atividade focal epileptiforme em 11 casos.

2.5.2 Hemorragia

A causa mais comum de apresentação na maioria das séries foi a hemorragia, variando de 52% a 72%^{1,4,7,17,19}. Cerca de 1% dos acidentes vasculares encefálicos são causados por angiomas. O primeiro episódio de hemorragia é fatal em 6 a 13,6% dos casos^{1,17,26,27}. Maiores detalhes sobre a hemorragia serão discutidos junto com a história natural.

2.5.3. Cefaléia

A cefaléia que acompanha as MAV não associada a eventos hemorrágicos pode ser unilateral, bilateral, tipo enxaqueca, periódica ou constante. Esta dor pode resultar da dilatação dos vasos aferentes e das veias de drenagem adjacentes à dura-máter, especialmente na região da tenda do cerebelo¹⁴. A presença de dor de cabeça varia de 1 a 24%^{1,15,16,19,28} dos casos.

2.5.4. Déficit neurológico

Os déficit neurológicos ocorrem por diminuição da perfusão do tecido nervoso ocasionado pelo fenômeno de “roubo” da circulação pela MAV, por hipertensão venosa ou pela combinação de ambos²⁹. A sua ocorrência varia de 2,3% a 7%^{1,7}. O sinal neurológico predominante relatado foi a hemiparesia, seguida de déficit visuais⁷. Menos frequentemente ocorreram demência e edema de papila.

- 2.6.HISTÓRIA NATURAL

A maioria dos estudos posiciona a taxa anual de sangramento por MAV cerebrais de forma linear em torno de 2 a 4%^{1,3,4,9,30}, embora Fults et al. tenham encontrado taxas maiores de ressangramento nos primeiros 5 anos (17,9%), declinando a 3% após¹.

Muito pouco se sabe sobre o comportamento do aspecto das MAV com o decorrer do tempo. Hook e Johanson³¹ acompanharam com angiografias seriadas a evolução de 13 MAV em 12 pacientes com intervalos de 1 ano e meio a 21 anos entre os dois exames. Neste estudo, 8 lesões aumentaram de tamanho, 4 não se modificaram e 1 desapareceu de forma completa. Estes autores sugeriram que as MAV localizadas na cisura de Sylvius apresentam maior tendência a crescimento.

Waltimo³² acompanhou com exames de angiografia a evolução de 21 MAV por um período médio de 44 meses e observou que MAV pequenas apresentavam um crescimento mais rápido e que MAV grandes tinham tendência à regressão de tamanho. Crescimento de MAV também foram descritos por vários autores³¹⁻³⁵, assim como a diminuição e o desaparecimento^{31,32,36-42}.

Minakawa et al.⁴³ demonstraram aumento do tamanho da MAV em 20% de uma série de 20 pacientes. No mesmo estudo encontraram regressão do tamanho em 4 casos, desaparecimento em 4 e nenhuma alteração em 8. Chama a atenção neste relato que as MAV pequenas tiveram uma tendência maior à diminuição ou desaparecimento. Nenhuma MAV grande diminuiu de tamanho. Destes 20 casos, 7 tiveram sangramento, sendo que 3 tinham aumentado de tamanho e 3 permaneceram inalteradas e uma tinha desaparecido. Embora os estudos descritos acima indiquem que mudanças no formato de MAV podem

ocorrer com o passar dos anos, ainda não existem achados que permitam relacionar risco de sangramento com estas alterações.

Segundo Fults et al.¹ existe cerca de 13,6% de chance do paciente morrer na primeira hemorragia e 20,7% em caso de ressangramento. No caso de MAV em fossa posterior, menos da metade dos pacientes sobreviveu à primeira hemorragia. Este autor não encontrou diferença no comportamento das MAV em termos de prognóstico e taxa de sangramento entre os grupos adulto e pediátrico¹

Forster et al.⁵ discutiram o risco de sangramento em 150 pacientes que foram admitidos ao hospital entre 1930 e 1960 e que foram acompanhados até 1970 com um seguimento mínimo de 5 anos. Analisando os 46 pacientes com epilepsia, estes autores relataram que uma chance de sangramento de 25% em 15 anos. Os pacientes do grupo que apresentaram uma hemorragia tiveram chance de um novo episódio de 25% em 4 anos e aqueles com 2 hemorragias tiveram chance de 25% em 1 ano. Desta forma eles sugeriram que o risco de hemorragia aumentava a cada episódio.

Michelsen⁴⁴ sugeriu que, após 20 anos de seguimento, 33% dos pacientes sintomáticos estarão bem, 22% terão déficit leves, 29% estarão incapacitados e 10% terão morrido devido à MAV.

Num seguimento médio de 10,4 anos em 217 casos de MAV não operadas, Crawford et al.⁷ encontraram um risco de 42% para hemorragia, com 29% de mortalidade, 18% para desenvolver epilepsia e 27% para desenvolver déficit neurológico incapacitante no período de 20 anos após o diagnóstico.

Brown et al.⁹ encontraram um risco de hemorragia de 2,2% ao ano, com um risco de mortalidade após hemorragia de 29% e morbidade severa (déficit neurológico incapacitante) em 23% dos sobreviventes.

Analisando apenas o grupo de MAV que não apresentaram sangramento prévio, alguns autores sugerem que estes casos teriam um menor risco de complicações^{26,45}, a ponto de sugerir que a conduta expectante seria a mais apropriada nestes casos. Svien e McRae²⁶ situam o risco de sangramento das MAV não-rotas em torno de 1%, com mortalidade em torno de 6 %.

Seguindo prospectivamente 71 pacientes com MAV não rotas previamente Graf et al.⁴ encontraram hemorragia em 14 pacientes. Em pequenas MAV as taxas de hemorragia foram de 10% no primeiro ano e 52% no quinto, contra 0 e 10% , respectivamente, nas MAV grandes. Em um grupo de 134 pacientes com MAV previamente rota aconteceram 8 hemorragias em MAV pequenas, contra 11 em 33 grandes.

Ondra et al.³ realizaram um estudo epidemiológico importante com seguimento de 24 anos de uma série de 166 pacientes sintomáticos não operados portadores de MAV. Os pacientes com história de apresentação hemorrágica não tiveram uma maior propensão à hemorragia, o que desfaz a crença de que existem comportamentos diferentes entre os pacientes com MAV rotas e não-rotas. Deste total 96% puderam ser acompanhados e os resultados demonstraram um índice de sangramento de 4% ao ano, com mortalidade de 1% ao ano. As taxas de hemorragia permaneceram constantes durante todo o período de seguimento.

A taxa combinada de mortalidade e morbidade significativa (déficit neurológico maior) foi de 2,7% ao ano. Estes dados mostram um quadro desfavorável dentro da história

natural e favorecem a uma conduta mais intervencionista no tratamento das MAV, em contraposição ao tratamento conservador. Este talvez seja o estudo de história natural mais próximo da realidade, pela organização do sistema de saúde na Finlândia e dadas as características peculiares relacionadas ao isolamento geográfico local imposto pelo frio excessivo e pela língua.

- 2.7. MAV NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Existe ainda uma grande controvérsia a respeito do risco de hemorragia de MAV associado à gestação. Dias e Sekhar analisaram 154 relatos de hemorragia intracraniana durante a gestação, incluindo 2 casos próprios, e descrevem uma maior incidência de hemorragia neste período⁴⁶. Segundo estes autores, as MAV cerebrais teriam sido responsáveis por 23% das hemorragias e 92% dos sangramentos teriam ocorrido no período antecedente ao parto.

Crawford et al.⁷ puderam constatar que uma em cada quatro mulheres com hemorragia na faixa de 20 a 29 anos estava grávida, relacionando gestação com risco aumentado de hemorragia. Em contrapartida, no grupo acompanhado por Fults et al.¹, 22 das 58 mulheres tiveram pelo menos um filho e nenhuma apresentou hemorragia na gestação. Horton et al.⁴⁷ analisaram retrospectivamente 451 mulheres (todas enviadas a tratamento radioterápico) portadoras de MAV que tiveram um total de 540 gestações. Eles encontraram um risco de 3,5% de hemorragia por uma MAV (não previamente rota) durante a gravidez, o que não difere dos números da história natural de hemorragia por MAV na população em geral. Chama a atenção neste estudo que não houve aumento do número de casos com hemorragia cerebral condicionado pelo esforço envolvido durante o parto vaginal: nenhum episódio de hemorragia cerebral ocorreu durante os 375 partos vaginais realizados.

2.8. TRATAMENTO

- 2.8.1. INTRODUÇÃO

As estratégias de tratamento para as MAV já foram bem delineadas por Drake^{27,48}, Gentili et al.⁴⁹ e Stein e Kader⁵⁰. Frente a um paciente com diagnóstico de MAV encefálica o neurocirurgião pode optar por apenas observar o curso clínico da doença, tratando situações secundárias como a epilepsia e a cefaléia. Pode atuar conservadoramente em casos de hemorragia pela MAV sem, no entanto, atacar diretamente a malformação visando sua exclusão da circulação. Objetivando o tratamento específico da MAV, podem ser utilizadas três modalidades: cirurgia, radiocirurgia e embolização, além da combinação delas, como por exemplo a embolização pré-cirúrgica e pré-radioterapia. Estes tratamentos também podem ser empregados para a redução do tamanho da MAV, obtendo uma eliminação parcial do angioma. Sabe-se, porém, que somente a cura completa da MAV oferece a eliminação do risco de rotura e que as MAV parcialmente tratadas tem história natural igual às nunca tratadas⁵⁰.

A combinação dos tipos de tratamento aos poucos vai compondo uma árvore de decisão que permite ao neurocirurgião vislumbrar os diferentes cenários de manejo terapêutico, inclusive o conservador. Pouco a pouco os estudos vão mostrando os resultados das diferentes opções de tratamento, permitindo ao médico que opte pelo caminho de maior benefício ao paciente.

Aminoff⁴⁵, utilizando dados da literatura disponíveis realiza uma comparação entre o manejo cirúrgico e o tratamento conservador das MAV não rotas. Usando dados de Graf et al.⁴ calculou que de cada 1000 pacientes tratados e acompanhados por 20 anos, 867 permaneceriam completamente bem ou sem déficits neurológicos incapacitantes residuais.

Comparando com os melhores resultados cirúrgicos com 2% de mortalidade e 10% de morbidade (déficits neurológicos permanentes) o número de pacientes intactos após a cirurgia seria de 880 por 1000 em 20 anos. Estas diferenças, segundo este autor, não justificariam tratamento cirúrgico em MAV não-rotas.

Mesmo utilizando dados cirúrgicos mais favoráveis o mesmo autor em outra publicação⁵¹, defendeu ainda a postura conservadora para o tratamento da maioria dos casos de MAV não rotas.

Ainda defendendo a conduta conservadora, Andersen et al.⁵² acompanharam 25 pacientes por uma média de 10,6 anos após o diagnóstico de MAV, analisando a evolução psíquica e mental destes pacientes. Puderam estes autores observar que os desfechos desfavoráveis alcançados não foram diferentes que os relatados na literatura para pacientes operados. No período observado os pacientes desta coorte não apresentaram eventos hemorrágicos cerebrais. Trata-se de um estudo pequeno e retrospectivo, o que certamente comprometeu a coleta de dados e a fidelidade das informações.

A necessidade do emprego de ferramentas estatísticas no manejo de dados referentes ao tratamento das MAV já foi enfatizado por Fisher^{53,54}. Este autor usou uma “árvore de decisão” para construir um modelo de opções de tratamento e assim concluir qual a modalidade que deveria ser melhor empregada. O modelo empregava diferentes fatores que pesavam no resultado final, como a idade, morbidades e mortalidades cirúrgicas relatadas, história natural da doença.

Este tipo de abordagem, embora traga uma expectativa de decisões terapêuticas mais objetivas, esbarra no grande número de variáveis presentes nesta doença. Muito cuidado deve ser tomado na interpretação destes dados, principalmente quando se

relacionam a opções de tratamento. Não se conhece bem a história natural das MAV para se afirmar que se comportam como um grupo homogêneo. Além disso, esta abordagem pressupõe números de morbidade e mortalidade relatados na literatura, muitas vezes difíceis de serem reproduzidos pela comunidade neurocirúrgica em geral. Num raciocínio assim, os neurocirurgiões farão previsões aos pacientes baseados em resultados obtidos em centros neurocirúrgicos de excelência, esquecendo que as taxas de morbi-mortalidade que podem ser oferecidas em condições locais poderão ser mais elevadas. A impossibilidade de alcançar os índices de morbi-mortalidade iguais aos pressupostos invalida completamente a aplicação do modelo.

Outro estudo interessante foi feito por Nussbaum et al.⁵⁵, onde esses autores fazem uma análise de custo-efetividade do tratamento cirúrgico das MAV. Este estudo também baseou-se em alguns pressupostos que representavam resultados bem estabelecidos na literatura mundial e comparou o tratamento cirúrgico com terapia conservadora e radiocirurgia em termos de custo-efetividade. O custo estimado de cura das MAV tratadas conservadoramente é de \$33.137,64 dólares americanos por paciente em toda a sua vida. O mesmo custo para tratamento cirúrgico chega a \$37.484,47 dólares americanos e da radiocirurgia de MAV menores que 3 cm vai a \$32.137,77 dólares americanos.

Nesta análise não foram considerados os custos das complicações da radiocirurgia, como os efeitos da radio-necrose, por serem os dados na literatura considerados inconsistentes. Certamente contabilizando estes números os autores chegariam a um custo maior para a radiocirurgia. Também chama a atenção neste estudo que utilizando os mesmos casos de MAV pequenas “operáveis” a cirurgia foi melhor em termos de custo, melhorando ainda mais quando considerados os resultados cirúrgicos obtidos por

neurocirurgiões de grandes centros especializados. Outros dados interessantes neste estudo foram as *utilidades* empregadas. A tabela 1 mostra os dados utilizados neste estudo, de acordo com critérios previamente estabelecidos⁵⁶.

Com o aumento de estudos prospectivos sobre a história natural e tratamento das MAV poderão surgir ferramentas estatísticas mais poderosas para a formulação de decisões. O conhecimento do comportamento dos diferentes subgrupos formados por fatores específicos da MAV (como tamanho, localização e angioarquitetura) determinarão um maior grau de confiança nas ferramentas estatísticas.

2.8.2.CIRURGIA

As técnicas cirúrgicas classicamente empregadas para o tratamento das MAV consistiam inicialmente de ligadura proximal de grandes vasos, ligadura dos vasos aferentes da MAV ou ressecção da MAV, de acordo com a possibilidade^{16,17,19,51,57,58}. A ligadura de vasos proximais está hoje em desuso pois prontamente um novo sistema de suplência arterial se estabelece com base nas anastomoses do polígono de Willis, porém utiliza-se a ligadura proximal seletiva de alguns vasos aferentes diretos da MAV em técnicas endovasculares feitas por neuroradiologistas intervencionistas.

Alguns aspectos da arquitetura vascular da MAV, já salientados por Stein e Kader⁵⁰ complicam o tratamento, como aferentes profundos dilatados (artérias coroidéias e estriadas), acentuada drenagem venosa e a relação da MAV com artérias importantes. Segundo estes autores, porém, o fator mais importante que determina o prognóstico cirúrgico é a idade, seguida do tamanho e da localização.

O uso da técnica estereotáxica como auxiliar para cirurgia de malformações pequenas subcorticais foi descrito por Lerch et al.⁵⁹, com morbidade de 6,5% e sem mortalidade. Neste grupo de 46 pacientes operados haviam 23 MAV, 22 cavernomas e uma telangiectasia. Esta técnica já havia sido empregada por Sisti et al.⁶⁰ com resultados similares.

Os resultados do tratamento cirúrgico das malformações arteriovenosas cerebrais modificaram-se muito nos últimos relatos em relação às primeiras séries^{16,17,57,58}, especialmente com o uso do microscópio cirúrgico e da coagulação bipolar⁵¹. Atualmente temos uma melhor seleção de casos, melhora das técnicas de diagnóstico e melhor manejo perioperatório e na maioria das séries revisada os dados de mortalidade operatória variam de 2 a 21%^{1,11,14,18,19,27,28,61-64}. A morbidade também varia de acordo com os estudo de 11 a 28%^{1,14,28}. Chama a atenção que não existe diferença entre os resultados cirúrgicos de MAV previamente rotas comparados com casos de malformações não-rotas^{17,62}.

Luessenhop e Rosa¹⁴ relatam um resultado cirúrgico sem mortalidade e morbidade em MAV até 2cm de diâmetro, 6,7% de morbidade e nenhuma morte nas de tamanho entre 2 e 4 cm, 44% de morbidade e 12,5% de mortalidade em MAV de 4 a 6 cm. Este autor não operou nenhuma MAV acima de 6 cm.

Um estudo de Sisti et al.⁶⁰ analisou os resultados cirúrgicos de um grupo de 67 pacientes com MAV menores que 3 cm, consideradas apropriadas para tratamento radioterápico. Nesta série eles obtiveram ressecção completa em 94% dos casos. Dos quatro casos residuais, três eram no tronco cerebral e um no tálamo. Apenas um paciente teve piora neurológica com déficits neurológicos permanentes após a cirurgia (1,5%) e não houve mortalidade. Estes trabalhos demonstram a possibilidade de cura cirúrgica com

baixa morbi-mortalidade em MAV menores que 3cm, justamente os casos preferidos (por proporcionarem melhores resultados) para outras modalidades terapêuticas.

Na série de Hamilton e Spetzler²¹ os resultados demonstraram que 100% dos pacientes com MAV graus I e II (da classificação de Spetzler e Martin²⁰) tiveram seu estado neurológico inalterado ou melhorado após a cirurgia. O mesmo aconteceu em 97,2% das MAV grau III, 78,1% das grau IV e 83,3% das grau V.

Heros et al.⁶⁵ realizaram uma análise dos resultados após um longo período de seguimento de 153 pacientes e observou uma tendência à melhora dos déficits neurológicos com o passar do tempo. Embora a morbidade pós operatória imediata tivesse sido 24,2%, somente 7,8% dos pacientes exibiam déficits neurológicos “significativos” no seguimento tardio. Cerca de 98% dos pacientes com MAV grau I, II e III (pela classificação de Spetzler e Martin²⁰) estavam em condição boa ou excelente. A morbidade tardia das MAV grau IV e V foram de 12,2% e 38,4%, respectivamente. Dos pacientes com epilepsia prévia, mais da metade obteve cura ou controle das suas crises. Em 32,7% dos pacientes com epilepsia prévia não houve modificação no padrão e frequência das crises e 12,7% tiveram crises mais frequentes. Dos pacientes sem crises epiléticas prévias, 7,1% desenvolveram epilepsia tardia.

O tratamento das MAV infratentoriais em particular tem apresentado os números obviamente piores, com mortalidade de 15% e morbidade significativa em 14% em um estudo, utilizando-se da ressecção direta da MAV em 51 casos e nos demais apenas exploração cirúrgica, drenagem ventricular, ligadura dos vasos aferentes, remoção de hematomas pontinos e embolização com bucrilato e gelfoam⁶⁶.

Baseados em experimentos num modelo animal, Spetzler et al.⁶⁷ postularam que o leito vascular de um hemisfério cronicamente hipoperfundido perde a resposta autorreguladora às mudanças da pressão de perfusão após o fechamento abrupto da comunicação arteriovenosa. A restauração da perfusão normal na microcirculação cronicamente dilatada permite a transmissão de uma pressão de perfusão não regulada ao leito capilar. Como consequência ocorre o extravasamento de plasma e eritrócitos, com formação de edema vasogênico e diapedese. Este fenômeno foi chamado de “*normal perfusion pressure breakthrough*”.

O mesmo fenômeno foi descrito por outros autores⁵¹, porém a existência desta situação foi seriamente questionada por Young et al.⁶⁸, que monitorizaram o comportamento da pressão de perfusão cerebral após 28 procedimentos de ressecção de MAV. Estes autores não identificaram alterações no mecanismo de autoregulação da pressão cerebral utilizando o método de medida do fluxo sanguíneo cerebral com xenônio-133.

2.8.3. EMBOLIZAÇÃO

Os primeiros agentes empregados na embolização de MAV foram as microesferas, funcionando como agentes embólicos e levadas na corrente sanguínea até as malformações conduzidas pelo fluxo aumentado. Esta técnica teve um grande índice de insucessos, com complicações neurológicas freqüentes e incapacidade de reduzir o tamanho do nicho da MAV⁶⁹. Da mesma forma o uso de balões, para provocar oclusão dos vasos aferentes das MAV, não obteve sucesso^{70,71}.

Com o desenvolvimento de microcateteres, a navegação endovascular começou a ser feita com maior sucesso e outros agentes passaram a ser empregados, como o isobutil-2 cianoacrilato^{72,73} (IBCA), partículas de polivinil álcool, seda e micromolas metálicas⁴⁹, embora um grande número de complicações tenham sido relatadas com estas técnicas⁷⁴. A introdução do N-butil cianoacrilato(NBCA) substituiu o uso do IBCA, sendo empregado em larga escala.

O controle da injeção e da polimerização do NBCA é difícil, sendo comum a passagem deste agente ao lado venoso da MAV, efeito esse indesejável. Complicações sistêmicas pela passagem da cola para a circulação sistêmica, especialmente a pulmonar, já foram relatadas. Também existem relatos de retenção de cateteres colados em vasos sanguíneos de MAV, com conseqüências^{72,75,76}.

Luessenhop e Rosa¹⁴ já previam que o emprego de embolização seria mais útil como uma etapa preliminar à cirurgia em casos onde o acesso a vasos nutridores principais esteja difícil. Em casos de deterioração neurológica progressiva nas grandes MAV a embolização também seria uma alternativa. Os mesmos autores ponderaram, porém, que as MAV que se beneficiam da embolização são exatamente aquelas que tem um melhor resultado cirúrgico.

Segundo Stein e Kader⁵⁰ os benefícios da embolização seriam: a oclusão do nicho da MAV - reduzindo o seu fluxo sanguíneo e enchimento - facilitando a remoção da MAV, a redução gradual no número e no tamanho das comunicações arteriovenosas (na tentativa de evitar problemas relacionados à perfusão), uma melhor definição do nicho pela diminuição do tamanho da lesão e finalmente pela interrupção dos aferentes profundos,

como as artérias coroidéias e estriadas, além da obliteração de aneurismas “bizarros” que podem estar relacionados a estes vasos.

Numa análise de custo-efetividade previamente mencionada⁵⁵ os autores teorizam que a embolização pré-operatória é um procedimento com morbidade e mortalidade significativas, devendo apenas ser empregada quando a soma destes riscos com o da cirurgia subsequente for menor que o uso da cirurgia isolada.

A embolização associada à radioterapia e cirurgia mostrou-se eficaz em casos selecionados, como nas MAV profundas (talâmicas, nos gânglios da base e tronco cerebral) segundo descrição de Lawton et al.⁷⁷. Usando esta abordagem, estes autores conseguiram tratar estes casos com taxa de cura de 72% sem mortalidade associada e morbidade de 9%.

As taxas de cura relatadas na literatura quando a embolização é empregada isoladamente com N-butil-cianoacrilato variam de 13 a 15%^{78,79}. As taxas de sucesso com a embolização como única forma de tratamento são bem menores, habitualmente menos de 4%, com o uso de outros materiais como partículas, balões e micromolas^{80,81} e muito freqüentemente ocorre a recanalização da MAV⁸². É comum a necessidade de várias sessões de embolização para obtenção do resultado desejado, sendo que a maioria é submetida a 1 ou 2 sessões⁷⁸.

Numa grande revisão de 1246 pacientes apresentados em 32 séries de casos por um período de 35 anos, Frizzel e Fisher⁷⁶ observaram taxas de cura de 5% com embolização isolada. Apesar do longo período observado, não houve diferença entre os resultados das séries prévias e posteriores a 1990 (até 1995, data do estudo). As taxas de morbidade permanente foram de 9% e a mortalidade foi de 1%. As complicações da embolização nas últimas séries, que utilizam o N-butil cianoacrilato, variam de 9 a 14,3%^{75,79}.

A embolização tem sido usada para redução do tamanho da MAV antes do tratamento cirúrgico definitivo por vários autores em pequenas séries de casos ^{69,77,83-86}, com taxas de sucesso variáveis. Wallace et al.⁸⁷ compararam a embolização pré-operatória com partículas e com N-butil cianoacrilato e verificou um menor índice de complicações no final do tratamento completo (incluindo a cirurgia).

Spetzler et al.⁸⁸ utilizaram embolização prévia à cirurgia em 20 casos de MAV grandes, conseguindo ressecção completa em 18 deles. Viñuela et al.⁸⁹ analisaram 101 casos embolizados e operados, com uma morbidade leve em 3,9% dos casos, moderada em 6,9% e grave em 1,98%. As taxas de longo prazo de morbidade relacionadas ao tratamento completo, incluindo a cirurgia foram de 5,9%, 6,9% e 1,98%, respectivamente. Foi obtida uma taxa de cura de 96% após todo o tratamento. A mortalidade global foi de 3,9%.

Existe também a possibilidade de emprego de embolização para redução de tamanho de MAV, previamente à radiocirurgia⁹⁰, como o que ocorreu em 7 casos na série de Hurst et al., onde estas MAV tiveram uma redução de tamanho para menos de 35mm de diâmetro⁷⁹. Nesta categoria temos diferentes possibilidades com a embolização para MAV pequenas (menor que 3cm), médias (3 a 6cm) e grandes (acima de 6 cm).

Dawson et al.⁹¹ utilizaram várias técnicas de embolização associadas à radiocirurgia em 7 pacientes com MAV médias, obtendo após 2 anos a cura em dois casos e redução de 98% do volume em mais dois casos, sendo que um paciente apresentou déficit neurológico transitório após embolização.

2.8.4. RADIOTERAPIA

Estima-se que o período de latência entre o tratamento radioterápico e a cura seja de 1 a 2 anos⁹². Os estudos que utilizaram o LINAC (acelerador linear) para o tratamento das MAV relatam demonstração angiográfica de cura em 40% a 50% dos casos após um ano e 80% a 90% dos casos em dois anos⁹³⁻⁹⁹.

O padrão ouro do diagnóstico de cura das MAV pós-radiocirurgia é a angiografia cerebral, revelando a exclusão da malformação da circulação cerebral. Numa revisão de seus casos, Pollock et al. propuseram que a ressonância magnética (RM) poderia ser utilizada para este fim com sensibilidade de 80% e especificidade de 100%, com valor preditivo negativo de 84%. Neste trabalho, não ocorreu nenhuma hemorragia no seguimento dos pacientes diagnosticados como curados pela RM. Sabe-se, porém, que uma MAV parcialmente tratada permanece com risco igual à história natural, com mortalidade e morbidade significativas e os níveis de sensibilidade, aceitos para um teste confirmatório de cura, devem ser altos.

A incidência de complicações da radiocirurgia varia de 1% a 10% em lesões pequenas⁹³⁻⁹⁷ e estes resultados são comparáveis com os resultados obtidos com outras técnicas como a *Gama knife* e o *Helium-ion Bragg-peak*^{91,100-103}.

Num dos primeiros relatos da técnica empregando a radioterapia estereotáxica com o uso do LINAC, Betti et al.⁹⁴ apresentaram uma série de 66 pacientes com MAV, com bons resultados com taxas globais de cura de 67,5% e de até 81,3% em MAV com menos de 12mm de maior diâmetro. Neste estudo houve um paciente que desenvolveu déficit neurológico permanente, duas mortes e cinco novos sangramentos.

Lundsford et al.^{101,104} apresentaram uma série de 227 casos de MAV tratadas com *Gama Knife* em Pittsburg e obteve uma taxa de cura de 100% em malformações com menos de 1 cm cúbico, 85% naquelas entre 1 e 4 cm cúbicos e 58% nas de 4 a 10cm cúbicos. Nesta série ocorreram dois casos de déficits residuais permanentes.

Friedman et al.¹⁰⁵ apresentaram resultados de cura similares na sua série de 158 pacientes, com 81% de cura nas MAV de 1 a 4cm³, 89% de cura em MAV com volume entre 4 a 10cm³ e 69% com MAV acima de 10cm³. Da mesma forma Yamamoto et al.¹⁰⁶ descreveram resultado de cura de 74,4% em MAV com volumes menores que 10cm³ e 75% de cura nas 8 MAV com volume entre 11 e 30cm³ tratadas na sua série.

Steiner et al.¹⁰⁷ apresentaram uma série de 247 casos de MAV tratadas com *Gama Knife*, analisando desfechos como o risco de novas hemorragias, sintomas neurológicos como cefaléia e convulsões, atividades sexuais e profissionais e a recuperação funcional. Neste estudo os autores não encontraram efeitos positivos da radiocirurgia sobre estes desfechos. Dos 239 pacientes acompanhados ocorreram 5 mortes por hemorragia cerebral, 4 pacientes desenvolveram déficits visuais permanentes após o tratamento e 11 casos desenvolveram epilepsia.

Steinberg et al.¹⁰⁸ apresentaram resultados de uma série de 86 pacientes com MAV sintomáticas, porém inacessíveis cirurgicamente, tratadas com radioterapia estereotáxica utilizando *Helium-ion Bragg-peak*. Nesta série 12% dos pacientes apresentaram novo sangramento, 9% desenvolveram déficits neurológicos permanentes e 2% dos pacientes morreram. Os índices de cura para MAV com mais de 25cm³ foram de 39% em dois anos e 70% em 3 anos. Para MAV com menos de 4cm³ e entre 4 a 25cm³ os índices foram de 94% e 75% de cura no segundo ano e 100% e 95% de cura no terceiro ano, respectivamente.

Num outro estudo de 68 casos submetidos à terapia com o Helium-ion Bragg-peak o índice de sucesso foi de apenas 15,9%, sendo que todas as que obtiveram cura eram MAV com menos de 3cm de tamanho. Isto demonstrou que também este tipo de terapia tem um alto índice de falha na cura de MAV acima de 3cm, com piora em 38,9% dos casos devido a aumento das crise epilépticas em 7, hemorragia em 5, déficits neurológicos progressivos em 2 e em 4 por leucoencefalopatia induzida por radiação ¹⁰⁹.

2.8. FATORES PROGNÓSTICOS DA ANGIOARQUITETURA DA MAV

2.9.1. TAMANHO

Segundo Steinmeier¹¹⁰ o tamanho da MAV é o principal fator preditivo do resultado do tratamento da MAV. Este fator influencia diretamente os diversos esquemas utilizados para classificação das MAV^{14,20,24}, como o de Luessenhop e Rosa¹⁴ e o de Spetzler e Martin²⁰.

A associação entre tamanho da MAV e apresentação clínica com hemorragia foi sugerida em algumas séries por vários autores^{4,7,111,112}. Recentemente estes conceitos têm sido revisados e relatos tem sugerido que esta relação não existe^{113,114}, embora estes estudos possam ser criticados pela seleção dos pacientes e pelo pequeno número de casos.

Kader et al¹¹² analisaram a hemodinâmica de uma série de 449 casos da MAV e relataram a associação das MAV pequenas com hemorragia na apresentação clínica, porém extrapolaram as conclusões como uma associação de risco aumentado para hemorragia subsequente. No mesmo estudo a drenagem venosa profunda também foi um fator freqüente em MAV que tiveram sangramento como manifestação inicial.

Spetzler et al.¹¹⁵ associaram o tamanho e a pressão de perfusão (medida no transoperatório) com incidência de hemorragia, porém extrapolaram eventos hemorrágicos iniciais como sendo fatores de risco para hemorragias subsequentes. Outros autores também encontraram associação entre apresentação com hemorragia e pressão de perfusão aumentada¹¹².

As hemorragias iniciais, na apresentação clínica, representam apenas um momento da história natural da doença, não podendo ser utilizadas como fatores preditivos. Para cada

MAV pequena que sangra, por exemplo, deverão existir outras muitas que permanecerão assintomáticas durante toda a vida do indivíduo.

A hipótese da pressão de perfusão aumentada relacionada a risco de hemorragia é atraente, porém não poderá ser aceita enquanto não surgirem formas menos agressivas de medida que possam ser utilizados em uma coorte de pacientes avaliando o seu impacto em desfechos clínicos significativos.

Quando analisamos a relação do tamanho com sangramento na história natural a controvérsia permanece^{1,4,7,9}. Guidetti et al.¹⁸ acompanharam 24 casos de MAV pequenas e somente 3 tiveram sangramento. Graf et al.⁴ encontraram 14 episódios de hemorragia no seguimento de 71 casos de MAV não rotas previamente e encontraram uma maior incidência de sangramentos em MAV pequenas, quando comparadas às grandes. Neste estudo, entretanto existiam apenas 12 MAV com menos de 3cm, 33 grandes e 26 com tamanho desconhecido. Em um outro grupo incluindo as MAV previamente rotas no mesmo estudo não foi encontrada relação entre incidência de sangramento no seguimento com tamanho.

Fults et al. também não encontraram relação entre o tamanho e sangramento, embora tenha misturado as taxas de sangramento inicial com as da história natural¹. Crawford et al.⁷ acompanharam 216 MAV não rotas e encontraram taxas e sangramento de 21% em 5 anos para MAV pequenas e 18% para grandes, o que não foi significativamente diferente.

Em um estudo mais recente, Pollock et al.¹⁰ analisaram um grupo composto predominantemente por MAV pequenas referidas a uma unidade de radiocirurgia, com apenas 41 casos menores que 3cm. Embora não tenham encontrado uma incidência maior

de hemorragia relacionada ao tamanho, o baixo número de MAV grandes neste trabalho compromete as comparações de taxas de sangramento relacionadas a este aspecto. No grupo de 281 pacientes, analisando os diferentes fatores com técnicas estatísticas apropriadas, Mast et al.¹¹⁶ não encontraram nenhuma relação entre tamanho e hemorragia, porém estes autores utilizaram as hemorragias iniciais em conjunto com as da história natural.

No presente estudo, nenhuma relação significativa com o tamanho foi encontrada em pacientes com hemorragia na apresentação clínica inicial. Isto contraria a crença da maioria dos neurocirurgiões que as MAV pequenas se apresentam mais com hemorragia (porque são pequenas e não dariam outros sintomas).

Por outro lado, as MAV maiores de 3 cm do presente estudo tiveram significativamente uma maior incidência de hemorragia na história natural.

2.9.2. LOCALIZAÇÃO

Numa série grande de 453 casos relatada no estudo cooperativo de aneurismas cerebrais e hemorragia subaracnóidea¹⁷ foram encontradas MAV em ambos os lados do encéfalo com igual frequência. A localização supratentorial das MAV foi predominante na maioria das séries estudadas, variando de 86,3% a 95%^{1,17,19}.

Algumas localizações têm sido associadas com uma maior ocorrência de hemorragia como manifestação inicial, como no cerebelo, no tronco cerebral, lobo temporal, ínsula, corpo caloso¹¹⁷ e núcleos da base^{113,118}. Existem também relatos que não associam nenhuma localização preferencial à hemorragia¹¹⁴.

Em uma série de 60 MAV talâmicas e dos gânglios da base, 52 apresentaram-se inicialmente com hemorragia. Na mesma população 36 de 40 MAV de tronco tiveram estas manifestações¹¹⁸. As MAV de tronco cerebral são associadas à apresentação hemorrágica nas séries estudadas^{66,119,120}. Numa análise retrospectiva de uma série de 32 pacientes com MAV localizadas no tronco cerebral e cerebelo na Universidade do Texas, em Dallas, 23 (72%) apresentaram-se com hemorragia¹²⁰. Neste estudo chama a atenção que a taxa de reincidência de hemorragia foi de 11/23 (34%), separadas por intervalos de 3 meses a seis anos, o que revela o alto risco de hemorragia destas lesões.

No grupo de 66 MAV infratentoriais estudado por Drake et al.⁶⁶ a apresentação clínica foi hemorrágica em 92% dos casos. Neste estudo as localizações cerebelares vermianas e paramedianas predominaram, seguidas da localização hemisférica. No grupo analisado 42% das MAV tinham menos que 2,5cm de tamanho e 44% tinham entre 2,5 e 5cm. Este é um potencial fator de confusão pois, segundo estas evidências, as MAV

infratentoriais são na sua maioria de pequeno tamanho. Como esta localização tem um maior índice de apresentação hemorrágica isto pode aumentar falsamente a crença de que MAV pequenas em geral apresentam-se mais com sangramento. Análises complementares são necessárias pois, além de pequenas, a maioria das lesões era profunda e os dois fatores podiam estar interligados.

A presença de MAV nos lobos temporal e occipital foi apontada como fator de risco para sangramento inicial e na história natural⁷. No mesmo estudo, as localizações profundas não tiveram papel significativo como fator de risco à hemorragia, porém estas correspondiam a apenas 7% do grupo total. Na análise da história natural em busca de fatores associados a risco de hemorragia, outros estudos não conseguiram demonstrar uma relação entre localização e risco aumentado^{5,9}.

Brown et al.⁹ encontraram 31 hemorragias em 168 pacientes acompanhados, mas tinham apenas 18 casos que se enquadrariam no grupo “profundo” descrito no presente relato. Mast et al.¹¹⁶ encontraram uma associação entre a profundidade da lesão e a incidência de hemorragia, porém, como mencionado previamente, contabilizaram as hemorragias iniciais junto com as do seguimento.

2.9.3. AFERENTES ARTERIAIS

O papel dos aferentes como fator relacionado com a hemorragia inicial já foi relatado¹¹³, embora não tenha sido implicado como fator de risco para subsequente hemorragia⁹. Em um estudo retrospectivo, Marks et al.¹¹⁴ analisaram 65 pacientes com uma técnica estatística apropriada para múltiplas variáveis, encontrando a associação de risco aumentado de hemorragia nos casos com drenagem venosa profunda, aneurisma intranidal

e localização periventricular ou ventricular. As conclusões destes estudos devem ser cuidadosamente interpretadas, levando em consideração o pequeno número de casos, o grande número de subgrupos e os vícios de delineamento e seleção apresentados.

2.9.4. DRENAGEM VENOSA

A associação entre drenagem venosa profunda com maior incidência de apresentação hemorrágica tem sido relatada por vários estudos^{112-114,117,121}, ao mesmo tempo em que o contrário acontece com casos onde há drenagem venosa superficial. Também existem relatos de maior risco de hemorragia na história natural associado à presença de drenagem venosa profunda^{10,114,121}.

Miyasaka et al.¹²¹ encontraram associação entre a drenagem venosa profunda, obstrução da drenagem venosa e a presença de veia de drenagem única como fatores associados a risco aumentado de sangramento em 108 pacientes retrospectivamente analisados. Neste estudo porém não foi feita a análise das possíveis influências que os fatores pudessem exercer uns sobre os outros, como a da drenagem venosa profunda ser mais comum em localizações profundas. Em outro estudo realizado por Brown et al.⁹, quando o risco para reincidência de hemorragia foi analisado, nenhuma associação foi significativa em relação à drenagem venosa.

As séries onde foram analisadas as ectasias venosas não conseguiram demonstrar qualquer associação desta característica com apresentação inicial hemorrágica^{113,114,117}.

A relação de estenose venosa com hemorragia inicial é controversa. Viñuela et al.¹²² notaram que esta característica é observada com mais frequência na região da veia de Galeno. Alguns relatos sustentam que ela não é um fator significativo^{113,114}, enquanto

outros a colocam como fator importante em todas as circunstâncias^{121,122} ou somente em jovens do sexo feminino na terceira década de vida¹¹⁷. Num estudo recente Mansmann et al.¹²³ encontraram uma frequência aumentada de hemorragias como apresentação inicial associadas à presença de estenose venosa na MAV em uma análise multivariada. As estenoses venosas, porém, não foram analisadas em estudos com seguimento de pacientes com MAV.

A obstrução do fluxo de sangue para fora da MAV provocada por estenoses venosas foi teorizada por Hademenos et al.¹²⁴, destacando este fator como potencialmente perigoso na gênese de hipertensão dentro da MAV. Como previamente mencionado, Miyasaki et al.¹¹³, encontraram uma relação de risco com obstrução venosa, mas as limitações do estudo devem ser consideradas. Turjman et al.¹¹³ não encontraram associação deste aspecto com sangramento inicial das 100 MAV estudadas.

2.9.5 ANEURISMAS ASSOCIADOS A MAV

A sobrecarga hemodinâmica que as MAV provocam nos seus vasos arteriais nutridores predispõe à formação e crescimento de aneurismas. A elevada presença de aneurismas nos ramos principais das MAV, comparados com as localizações habituais relatadas na população em geral sem MAV foi percebida por Okamoto et al.¹²⁵. A associação entre aneurismas e MAV inicial foi relatada também por Turjman et al.¹²⁶ em 58 de 100 pacientes, sendo únicos em 24 e múltiplos em 34 casos. Estes autores associaram a presença destes aneurismas com apresentação hemorrágica, com taxas de 55,1% contra 19% das MAV sem aneurismas. Meisel et al.¹³⁰, porém, não encontraram esta relação numa análise de 305 pacientes com aneurismas associados a MAV.

Batjer et al.¹²⁷ demonstraram que em 78% dos seus casos a hemorragia ocorreu devido à rotura de aneurismas em pacientes com estas lesões associadas a MAV.

Os aneurismas associados a MAV podem ser agrupados em aneurismas pré-nidais, intranidais e remotos. Cunha e As et al.¹²⁸ classificou estes aneurismas em 5 subtipos, sendo o primeiro (tipo I) proximal em um vaso aferente maior ipsilateral à MAV, o segundo (tipo IA) num vaso grande proximal contralateral, o terceiro (tipo II) num vaso superficial distal nutrindo a MAV, o quarto (tipo III) num vaso profundo (proximal ou distal) nutrindo a MAV e o quinto (tipo IV) em vaso não relacionado à MAV. Na sua série de 400 pacientes encontrou uma incidência de 10% de aneurismas associados.

Aneurismas intranidais foram relatados como sendo fatores significativos para apresentação inicial com hemorragia^{113,114,129}. Marks et al. encontraram a presença de aneurismas intranidais em 15 de 125 pacientes com MAV, sendo que todos tinham história prévia de hemorragia na apresentação clínica. Pollock et al.¹⁰ questionam o uso desta variável, pois os aneurismas intranidais são identificados na maioria das vezes apenas com cateterismo superseletivo do nicho da malformação^{113,129}. Isto torna o seu emprego pouco prático, uma vez que nem todos os pacientes com MAV são encaminhados a este tipo de procedimento.

Na mesma população de pacientes utilizada para este trabalho, Redekop et al.¹³¹ encontraram uma incidência de sangramento de 9,8%/ano na história natural de pacientes não tratados, com aneurismas intranidais. Somente 13 pacientes com esta característica foram acompanhados, de forma que nenhuma conclusão definitiva a este respeito pode ser tirada por estes dados.

Em outros estudos de risco, a taxa hemorragia em pacientes portadores de MAV e aneurismas associados foi relatada como sendo 7% ao ano, comparado com 1,7% ao ano em pacientes com MAV apenas. Os aneurismas típicos localizavam-se nos vasos aferentes da MAV^{125,132}. Dos 26 aneurismas encontrados por Brown et al.¹³², 11 eram em MAV acima de 6cm, 10 em MAV de 3 a 6cm e 5 em MAV pequenas. A presença de sangramento durante o seguimento em pacientes com aneurismas foi um achado notavelmente comum, porém o pequeno número de casos também não permitiu nenhuma conclusão definitiva sobre o assunto.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GERAIS

O propósito do presente estudo é avaliar as informações obtidas a partir da análise prospectiva de aspectos da angioarquitetura de um grande grupo de MAV cerebrais, relacionando estas informações com achados clínicos.

Nesta análise deverão ser identificadas – caso existam - características de exames angiográficos cerebrais que significativamente estejam presentes com maior frequência em casos de hemorragia por malformações arteriovenosas cerebrais. Estas características são tamanho, localização, drenagem venosa, número de veias, tipo de drenagem venosa (superficial, profunda, ambas), tipo de aferência arterial (superficial, profunda, ambas) e a presença de aneurismas.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar a ocorrência das características angiográficas presentes em todos os exames angiográficos dos pacientes portadores de malformações arteriovenosas cerebrais cadastrados no grupo de estudo de MAV com apresentações hemorrágicas ou não.
2. Anotar a ocorrência de novas hemorragias cerebrais em pacientes que possuam as características angiográficas previamente descritas, comparando com aqueles que não as possuam.

4. TABELA

Tabela 1 – utilidades empregadas na análise de custo-efetividade do tratamento das MAV³⁵

Opção	Utilidade
Vida sem hemorragia	1,0
Boa condição após ressecção da MAV	1,0
Déficits moderados após hemorragia	0,8
Déficits severos após hemorragia	0,2
Déficits moderados após ressecção da MAV	0,8
Déficits severos após ressecção da MAV	0,2
Morte após hemorragia ou cirurgia	0

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fults D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: A clinical study. *Neurosurgery*. 1984;15:658-662.
2. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg*. 1966;24:807-816.
3. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24 year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990;73:387-391.
4. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983;58:331-337.
5. Forster DM, Steiner L, Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain: A long-term clinical study. *J Neurosurg*. 1972;37:562-570.
6. Marks MP, Lane B, Steinberg G, Chang P. Vascular characteristics of intracerebral arteriovenous malformations in patients with clinical steal. *A J N R*. 1991;12:489-496.
7. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1986;49:1-10.
8. Spetzler RF, Zabramski JM. Grading and staged resection of cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg*. 1999;318-337.
9. Brown RD, Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, Maciunas RJ. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1988;68:352-357.
10. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 1996;27:1-6.
11. Pellettieri L. Surgical versus conservative treatment of intracranial arteriovenous malformations. *Acta Neurochir*. 1980;Suppl. 29:6-31.
12. Perret G. The epidemiology and clinical course of arteriovenous malformations, in Pia HW, Gleave JRW, Grote E, Zierski J (eds): *Cerebral angiomas advances in diagnosis and therapy*. New York, Springer-Verlag, 1975, pp 21-26.
13. McCormick WF. Pathology of vascular malformations of the brain, in Wilson CB, Stein BM (eds): *Intracranial arteriovenous malformations*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984,

14. Luessenhop AJ, Rosa L. Cerebral arteriovenous malformation. Indications for and results of surgery, and the role of intravascular techniques. *J Neurosurg.* 1984;60:14-22.
15. Mackenzie I. The clinical presentation of the cerebral angioma. A review of 50 cases. *Brain.* 1953;76:184-214.
16. Paterson JH, McKissock W. A clinical survey of intracranial angiomas with special reference to their mode of progression and surgical treatment: a report of 110 cases. *Brain.* 1956;79:233-266.
17. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: Section VI - Arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1966;25:467-490.
18. Guidetti B, Delitala A. Intracranial arteriovenous malformations: Conservative and surgical treatment. *J Neurosurg.* 1980;53:149-152.
19. Albert P. Personal experience in the treatment of 178 cases of arteriovenous malformations of the brain. *Acta Neurochir.* 1982;61:207-226.
20. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986;65:476-483.
21. Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1994;34:2-7.
22. Tamaki N, Ehara K, Lin TK, Kuwamura K, Obora Y, Kanazawa Y, Yamashita H, Matsumoto S. Cerebral arteriovenous malformations: Factors influencing the surgical difficulty and outcome. *Neurosurgery.* 1991;29:856-863.
23. Garretson HD. Intracranial arteriovenous malformations, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery.* New York, McGraw-Hill, 1985, pp 1448-1458.
24. Shi Y, Chen X. A proposed scheme for grading intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986;65:484-489.
25. Leblanc R, Feindel W, Ethier R. Epilepsy from cerebral arteriovenous malformations. *Can J Neurol Sci.* 1983;10:91-95.
26. Svien HJ, McRae JA. Arteriovenous anomalies of the brain. Fate of patients not having definitive surgery. *J Neurosurg.* 1965;23:23-28.
27. Drake CG. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for an experience with surgical treatment in 166 cases. *Clin Neurosurg.* 1979;26:145-208.

28. Wilson CB, U HS, Domingue J. Microsurgical treatment of intracranial vascular malformations. *J Neurosurg.* 1979;51:446-454.
29. Berenstein A, Lasjaunias P, Choi IS. Endovascular treatment of arteriovenous malformations of the brain, in Valavanis A (ed): *Interventional Neuroradiology.* Berlin, Springer-Verlag, 1993, pp 93-110.
30. Jane JA, Kassell NF, Torner JC, Winn HR. The natural history of aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1985;62:321-323.
31. Hook O, Johanson C. Intracranial arteriovenous aneurysms: A follow-up study with particular attention to their growth. *Arch Neurol Psychiatry.* 1988;80:39-54.
32. Waltimo O. The change in size of intracranial arteriovenous malformations. *J Neurol Sci.* 1973;19:21-27.
33. Krayembuhl HA. Angiographic contribution to the problem of enlargement of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir.* 1977;36:215-242.
34. Mendelow AD, Erfurth A, Grossart K, Macpherson P. Do cerebral arteriovenous malformations increase in size? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50:980-987.
35. Spetzler RF, Wilson CB. Enlargement of an arteriovenous malformation documented by angiography. *J Neurosurg.* 1975;43:767-769.
36. Conforti P. Spontaneous disappearance of cerebral arteriovenous angioma. *J Neurosurg.* 1971;34:432-434.
37. Dyck P. Spontaneous thrombosis of an arteriovenous malformation. *Neurosurgery.* 1977;1:287-290.
38. Kushner J, Alexander E, III. Partial spontaneous regressive arteriovenous malformation. *J Neurosurg.* 1970;32:360-366.
39. Lakke JPWF. Regression of an arteriovenous malformation of the brain. *J Neurol Sci.* 1970;11:489-496.
40. Omojola MF, Fox AJ, Vinuela F, Drake CG. Spontaneous regression of intracranial arteriovenous malformations. Report of three cases. *J Neurosurg.* 1982;57:818-822.
41. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual JI, Blazquez MG, Lopez-Martin V. Spontaneous occlusion of an intracranial arteriovenous malformation. *Childs Brain.* 1977;3:169-179.
42. Sukoff MH, Barth B, Moran T. Spontaneous occlusion of a massive arteriovenous malformation. Case report. *Neuroradiology.* 1972;4:121-123.

43. Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O. Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. *Neurosurgery*. 1989;24:68-74.
44. Michelsen WJ. Natural history and pathophysiology of arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg*. 1979;26:307-313.
45. Aminoff MJ. Treatment of unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Neurology*. 1987;37:815-819.
46. Dias MS, Sekhar LN. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery*. 1990;27:855-866.
47. Horton JA, Chambers WA, Lyons SL, Adams RD, Kjellberg RN. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1990;27:867-872.
48. Drake CG. Arteriovenous malformations of the brain. The options for management. *N Engl J Med*. 1983;309:308-310.
49. Gentili F, Schwartz M, terBrugge K, Wallace MC, Willinsky R, Young C. A multidisciplinary approach to the treatment of brain vascular malformations. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. 1992;19:179-207.
50. Stein B, Kader A. Intracranial arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg*. 1992;39:76-113.
51. Aminoff MJ. Management of unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg*. 1985;33:177-185.
52. Andersen EB, Petersen J, Mortensen EL, Udesen H. Conservatively treated patients with cerebral arteriovenous malformation: mental and physical outcome. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1988;51:1208-1212.
53. Fisher WS, III. Therapy of AVMs: A decision analysis. *Clin Neurosurg*. 1995;42:295-311.
54. Fisher WS, III. Decision analysis: A tool of the future: An application to unruptured arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989;24:129-135.
55. Nussbaum ES, Heros RC, Camarata PJ. Surgical treatment of intracranial arteriovenous malformations with an analysis of cost-effectiveness. *Clin Neurosurg*. 1995;42:348-369.
56. Torrance GW, Feeny D. Utilities and quality-adjusted life-years. *Int J Technol Assess Health Care*. 1989;5:559-575.

57. Pool JL. Treatment of arteriovenous malformations of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg.* 1962;19:136-141.
58. Krayembuhl H, Siebenmann R. Small vascular malformations as a cause of primary intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 1965;23:7-20.
59. Lerch KD, Schaefer D, Pallese H. Stereotactic microresection of small cerebral vascular malformations. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;130:28-34.
60. Sisti MB, Kader A, Stein B. Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J Neurosurg.* 1993;79:653-660.
61. Jomin M, Lejeune JP, Blond S, Pruvo JP, Leys D. Histoire naturelle et pronostic spontane des malformations arterio-veineuses cerebrales. *Neurochirurgie.* 1993;39:205-211.
62. Heros RC, Yong-Kwang T. Unruptured arteriovenous malformations: A dilemma in surgical decision making. *Clin Neurosurg.* 1985;33:187-236.
63. Morgan MK, Johnston IH, Hallinan JM, Weber NC. Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 1993;78:176-182.
64. Stein BM. Arteriovenous malformations of the medial cerebral hemisphere and the limbic system. *J Neurosurg.* 1984;60:23-31.
65. Heros RC, Korosue K, Diebold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: Late results. *Neurosurgery.* 1990;26:570-578.
66. Drake CG, Friedman AH, Peerless SJ. Posterior fossa arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986;64:1-10.
67. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg.* 1978;25:651-672.
68. Young WL, Kader A, Prohovnik I, Ornstein E, Fleisher LH, Ostapkovich N, Jackson LD, Stein BM. Pressure autoregulation is intact after arteriovenous malformation resection. *Neurosurgery.* 1993;32:491-497.
69. Luessenhop AJ, Presper JH. Surgical embolization of cerebral arteriovenous malformations through internal carotid and vertebral arteries. *J Neurosurg.* 1975;42:443-451.
70. Serbinenko FA. Six hundred endovascular neurosurgical procedures in vascular pathology: A ten-years experience. *Acta Neurochir [Suppl].* 1979;28:310-311.

71. Romodanov A, Zozulic Y, Schcheglow V. Balloon catheter occlusion of feeding vessels of arteriovenous malformations. *Zentralbl Neurochir.* 1979;40:21-25.
72. Bank W, Kerber C, Cromwell LD. Treatment of intracerebral arteriovenous malformations with isobutyl 2-cyanoacrylate: initial clinical experience. *Radiology.* 1981;139:609-616.
73. Cromwell LD, Harris AB. Treatment of cerebral arteriovenous malformations: A combined neurosurgical and neuroradiological approach. *J Neurosurg.* 1980;52:705-708.
74. Purdy PD, Batjer HH, Samson D. Management of hemorrhagic complications from preoperative embolization of arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1991;74:205-211.
75. Debrun GM, Aletich V, Ausman JI, Charbel F, Dujovny M. Embolization of the nidus of brain arteriovenous malformations with n-butyl cyanoacrylate. *Neurosurgery.* 1997;40:112-121.
76. Frizzel RT, Fisher WSI. Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: a review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurgery.* 1995;37:1031-1040.
77. Lawton MT, Hamilton MG, Spetzler RF. Multimodal treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia, and brainstem. *Neurosurgery.* 1995;37:29-36.
78. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I - Technique, morphology, and complications. *Neurosurgery.* 1996;39:448-459.
79. Hurst RW, Berenstein A, Kupersmith MJ, Madrid M, Flamm ES. Deep central arteriovenous malformations of the brain: the role of endovascular treatment. *J Neurosurg.* 1995;82:190-195.
80. Nakstad PH, Nornes H. Superselective angiography, embolization and surgery in treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Neuroradiology.* 1994;36:410-413.
81. Dowd CF, Halbach VV, Barnwell SL, Higashida RT, Hieshima GB. Particulate embolization of the anterior choroidal artery in the treatment of cerebral arteriovenous malformations. *A J N R.* 1991;12:1055-1061.
82. Mathis JA, Barr JD, Horton JA, Jungreis CA, Lunsford LD, Kondziolka DS, Vincent D, Pentheny S. The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *A J N R.* 1995;16:301-306.
83. Grzyska U, Westphal M, Zanella F, Freckmann N, Herrmann HD, Zeumer H. A joint protocol for the neurosurgical and neuroradiologic treatment of cerebral arteriovenous

- malformations: Indications, technique, and results in 76 cases. *Surgical Neurology*. 1993;40:476-484.
84. Pasqualin A, Scienza R, Cioffi F, Barone G, Benati A, Beltramello A, DaPian R. Treatment of cerebral arteriovenous malformations with a combination of preoperative embolization and surgery. *Neurosurgery*. 1991;29:358-368.
85. Andrews BT, Wilson CB. Staged treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Neurosurgery*. 1987;21:314-323.
86. Jafar JJ, Davis AJ, Berenstein A, Choi IS, Kupersmith MJ. The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1993;78:60-69.
87. Wallace RC, Flom RA, Khayata MH, Dean BL, McKenzie J, Rand JC, Obuchowski NA, Zepp RC, Zabramski JM, Spetzler RF. The safety and effectiveness of brain arteriovenous malformation embolization using acrylic and particles: The experiences of a single institution. *Neurosurgery*. 1995;37:606-618.
88. Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E. Surgical management of large AVMs by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg*. 1987;67:17-28.
89. Vinuela F, Dion JE, Duckwiler G, Martin NA, Lylyk P, Fox A, Pelz D, Drake CG, Girvin JJ, Debrun G. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: Experience with 101 cases. *J Neurosurg*. 1991;75:856-864.
90. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Fabrikant JI, Levy RP, Frankel KA, Phillips MH. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations following radiosurgery. *A J N R*. 1993;14:297-303.
91. Dawson RC, Tarr RW, Hecht ST, Jungreis CA, Lunsford LD, Coffey RJ, Horton JA. Treatment of arteriovenous malformations of the brain with combined embolization and stereotactic radiosurgery: results after 1 and 2 years. *A J N R*. 1990;11:857-864.
92. Steiner L, Lindquist C, Cail W, Karlsson B, Steiner M. Microsurgery and radiosurgery in brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1993;79:647-652.
93. Alexander E, III, Loeffler JS. Radiosurgery for intracranial vascular malformations: Techniques, results, and complications. *Clin Neurosurg*. 1991;39:273-291.
94. Betti O, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: Treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989;24:311-321.

95. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Marchetti C, Chiarego G. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989;24:833-840.
96. Loeffler JS, Alexander E, III, Siddon RL, Saunders WM, Coleman CN, Winston KR. Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1989;17:673-677.
97. Friedman WA, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;77:832-841.
98. Young CS, Schwartz ML, O'Brien P, Ramaseshan R. Stereotactic radiotherapy for AVMs: The University of Toronto experience. *Acta Neurochirurgica*. 1995;63:57-59.
99. Sebag-Montefiore DJ, Doughty D, Biggs D, Plowman PN. Stereotactic multiple arc radiotherapy: I. Vascular malformations of the brain: an analysis of the first 108 patients. *British Journal of Neurosurgery*. 1995;9:441-452.
100. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after Gamma Knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1997;40:425-431.
101. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, Horton JA, Coffey RJ. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg*. 1991;75:512-524.
102. Steinberg GK, Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Marks MP. Stereotactic helium ion bragg peak radiosurgery for angiographically occult intracranial vascular malformations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1991;57:64-71.
103. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Gamma knife stereotactic radiosurgery for cerebral vascular malformations, in Alexander E, III, Loeffler JS, Lunsford LD (eds): *Stereotactic Radiosurgery*. Toronto, McGraw-Hill Inc. 1993, pp 136-146.
104. Lunsford LD, Kondziolka D, Bissonette DJ, Maitz AH, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of brain vascular malformations. *Neurosurg Clin N Amer*. 1992;3:79-98.
105. Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg*. 1995;82:180-189.
106. Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG. Interim report on the radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1995;83:832-837.
107. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;77:1-8.

108. Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, Levy RP, Frankel KA, Phillips MH, Shuer LM, Silverberg GD. Stereotactic heavy-charged-particle bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. *N Eng J Med*. 1990;323:96-101.
109. Seifert V, Stolke D, Mehdorn HM, Hoffmann B. Clinical and radiological evaluation of long-term results of stereotactic proton beam radiosurgery in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1994;81:683-689.
110. Steinmeier R, Schramm J, Muller HG, Fahlbusch R. Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989;24:193-200.
111. Albert P, Salgado H, Polaina M, Trujillo F, deLeon P, Durand F. A study on the venous drainage of 150 cerebral arteriovenous malformations as related to hemorrhagic risks and size of the lesion. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;103:30-34.
112. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, Stein BM. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994;34:801-808.
113. Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery*. 1995;37:856-860.
114. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Chang PJ. Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology*. 1990;176:807-813.
115. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;76:918-923.
116. Mast H, Young WL, Koennecke H, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellmann J, Hacin-Bey L, Duong H, Stein BM, Mohr JP. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet*. 1997;350:1065-1068.
117. Willinsky R, Lasjaunias P, terBrugge K, Pruvost P. Malformations arterio-veineuses cerebrales; Analyse de l'angio-architecture chez des patients ayant presente un accident hemorragique. *J Neuroradiol*. 1988;15:225-237.
118. Lewis AI, Tew JM. Management of thalamic-basal ganglia and brainstem vascular malformations. *Clinical Neurosurgery*. 1993;41:83-111.
119. Solomon RA, Stein BM. Management of arteriovenous malformations of the brainstem. *J Neurosurg*. 1986;64:857-864.

120. Batjer H, Samson D. Arteriovenous malformations of the posterior fossa: clinical presentation, diagnostic evaluation and surgical treatment. *Neurosurg Rev.* 1986;9:287-296.
121. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1992;76:239-243.
122. Viñuela F, Nombela L, Roach MR, Fox AJ, Pelz DM. Stenotic occlusive disease of the venous drainage system of deep brain AVM's. *J Neurosurg.* 1985;63:180-184.
123. Mansmann U, Meisel J, Brock M, Rodesch G, Alvarez H, Lasjaunias P. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery.* 2000;46:272-9.
124. Hademenos GJ, Massoud TF. Risk of intracranial arteriovenous malformation rupture due to venous drainage impairment: A theoretical analysis. *Stroke.* 1996;27:1072-1083.
125. Okamoto S, Handa H, Hashimoto N. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. *Surg Neurol.* 1984;22:335-340.
126. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Aneurysm related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients. *AJNR.* 1994;15:1601-1605.
127. Batjer H, Suss RA, Samson D. Intracranial arteriovenous malformations associated with aneurysms. *Neurosurgery.* 1986;18:29-35.
128. Cunha e Sa MJ, Stein BM, Solomon RA, McCormick PC. The treatment of associated intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1992;77:853-859.
129. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Snipes J. Intranidal aneurysms in cerebral arteriovenous malformations: evaluation and endovascular treatment. *Radiology.* 1992;183:355-360.
130. Meisel J, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from a series of 662 patients. *Neurosurgery.* 2000;46:793-800.
131. Redekop G, terBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurgery.* 1998;89:539-546.

132. Brown RD, Wiebers DO, Forbes GS. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: Frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg.* 1990;73:859-863.

6. ARTIGOS REDIGIDOS A PARTIR DESTE ESTUDO

6.1. ANGIOARCHITECTURAL FACTORS PRESENT IN BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS ASSOCIATED WITH HEMORRHAGIC PRESENTATION .

6.2. LARGE AND DEEP BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS ASSOCIATED WITH RISK OF HEMORRHAGE.

**ANGIOARCHITECTURAL FACTORS PRESENT IN BRAIN ARTERIOVENOUS
MALFORMATIONS ASSOCIATED WITH HEMORRHAGIC PRESENTATION**

**Marco A. Stefani, M.D.(2,4), Phillip J. Porter (1,2,3), Karel G. terBrugge (1,3), Walter
Montanera (1,3), Robert A. Willinsky (1,3), M. Christopher Wallace (1,2).**

**1. University of Toronto Brain Vascular Malformation Study Group, Toronto,
Ontario, Canada.**

**2. Department of Surgery (Neurosurgery) – University of Toronto, Toronto, Ontario,
Canada.**

**3. Department of Radiology (Neuroradiology) – University of Toronto, Toronto,
Ontario, Canada.**

**4. Faculty of Medicine - Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio
Grande do Sul, Brazil**

Corresponding and reprint author: M.C.Wallace

**Division of Neurosurgery, The Toronto Hospital, University of Toronto, 399 Bathurst
Street, suite 2-247, Toronto, Ontario, Canada**

Telephone: (416) 603-5428

FAX: (416) 603-5298

e-mail: chris.wallace@uhn.on.ca

**ANGIOARCHITECTURAL FACTORS PRESENT IN BRAIN ARTERIOVENOUS
MALFORMATIONS ASSOCIATED WITH HEMORRHAGIC PRESENTATION**

LIST OF TABLES

Table 1- Angiographic characteristics and occurrence of bleeding

**Table 2 – Univariate analyses of different angiographic factors associated with
hemorrhagic presentation**

Table 3 – Significant factors present in final models with multivariate analyses

Cover title: AVM characteristics associated with hemorrhagic presentation

**Keywords: cerebrovascular disorders, vascular malformations, intracerebral
hemorrhage, angiography**

ACKNOWLEDGEMENT

Support for this work was gratefully received from the Foundation Baxter et Alma Ricard Chair in Cerebrovascular Neurosurgery, University of Toronto and the Heart and Stroke Foundation of Ontario. We wish to thank the Postgraduate Course of the Faculty of Medicine at Federal University of Rio Grande do Sul, especially the Drs. Bruce B. Duncan and Ligia B. Coutinho.

ABSTRACT

Background and purpose: Associations between clinical presentation of brain arteriovenous malformations (AVMs) and their angioarchitecture have been described. This study aims to identify significant factors related to the initial hemorrhagic event through multivariate statistical methodology.

Material and Methods: The authors studied the initial clinical presentation of 390 consecutive patients with brain AVMs at the University of Toronto Vascular Malformation Study Group. Angiographic features present at that time, such as location, size and blood supply were recorded following a standard protocol and associated, through multivariate analysis techniques, with type of presentation.

Results: Patients had hemorrhagic presentation in 146 cases (37.4%). Hemorrhage was initial presentation in 59.5% of the deep-seated AVMs (OR=3.26; 95% CI =1.15 to 9.2; p=0.03). A single draining vein was associated with bleeding at presentation in 57.6% AVMs (OR=1.78; 95% CI =1.12 to 2.82; p=0.01) and 72.8% of the patients with venous ectasia had bleeding as initial evidence (OR=3.9; 95% CI =1.63 to 9.28; p=0.002). Hemorrhage was the initial presentation in 47.6% (111/233) of AVMs less than 3cm, 22.5% (32/142) in sizes between 3-6cm and 20% in malformations greater than 6cm (3/15), but these differences were not significant in multivariate analyses.

Conclusions: For initial hemorrhagic presentation, a small number of draining veins, deep location and the presence of venous ectasias were significant associated factors. In contrast with many previous reports, AVM size was not associated in adjusted analyses with hemorrhage at presentation.

INTRODUCTION

With improved imaging techniques, the angioarchitectural aspects of AVMs have been better studied, but their clinical and prognostic significance is not yet fully understood. Although several factors have been associated with hemorrhagic events^{1,2}, it is not known with certainty whether specific angioarchitectural aspects predispose patients with brain AVMs to any specific clinical presentation.

Some studies attempt to extrapolate the angiographic features present at the first event as determinants of risk for future bleeding. However, little data exists about the relation of these factors for subsequent risk of bleeding from an AVM. Only a prospective analysis of patients with untreated AVMs can establish the significance of the angiographic characteristic to identify any hemorrhagic prone group.

This study aims to evaluate data from the University of Toronto Brain Vascular Malformation Study group database to correlate clinical presentation with structural aspects of the AVM angioarchitecture.

MATERIAL AND METHODS

All patients referred to the University of Toronto Arteriovenous Malformation study group from 1989 to 1997 with a diagnosis of brain AVM were seen by a multidisciplinary team of neurosurgeons, neuroradiologists and radiotherapists following a diagnostic and therapeutic approach that has already been reported¹.

Data on diagnosis, treatment and follow up of these patients was prospectively recorded in a computerized database following standard protocol since 1989. Angiographic characteristics such as size of the AVM, its location, type of arterial feeders, venous

morphology and arterial aneurysms present at the time of the diagnosis of the AVMs were analyzed.

The factors to be analyzed in assessing the relationship to hemorrhagic presentation were chosen from the literature^{2,3,4}. These included factors which have previously been variably found to be associated with hemorrhagic presentation, as well as variables which we, based on our experience, thought may be important. The methodology for angiographic interpretation employed at the present study is similar to the terminology recently reported by the Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee².

Size was classified according to the Spetzler-Martin criteria³ into small (less than 3 cm), medium (more than 3 cm and less than 6 cm) and large (more than 6 cm). The medium and large groups were brought together to form the group “large” used in the final statistical analyses. Locations were grouped into frontal, temporal, parietal, occipital, corpus callosum, basal ganglia, insular, brainstem and cerebellum. The location was also grouped in deep (basal ganglia, thalamus, cerebellum and corpus callosum) and superficial (all other locations). The group was called “deep” based on their location rather than by the presence of deep arterial blood supply or venous drainage.

Arterial feeders were classified into deep supply alone, superficial supply alone and combined deep and superficial blood supply to the AVM. The superficial group included cortical branches of the anterior, middle and posterior cerebral arteries. The deep included perforating branches, choroidal and posterior fossa arteries.

Venous drainage was categorized as deep or superficial, according to the Spetzler-Martin classification criteria³. The number of draining veins was also classified considering three groups: single, two or more than two draining veins.

Venous anatomy was described with respect to the presence or absence of ectasias (abnormal dilatations) and outflow obstruction (stenosis) greater than 50%. The presence of arterial aneurysms was noted as well as their locations, which included prenidal, intranidal or remote aneurysms, as described previously⁴.

A careful analysis of all charts was performed to assure validated information. All imaging tests were interpreted using the criteria mentioned above. Logistic regression was used to statistically assess significant factors associated with hemorrhagic presentation. Independent factors ($p < 0.05$) were chosen from univariate analyses to construct multivariate models by forward stepwise methods. Data were analyzed using the SAS software (SAS Institute).

RESULTS

The group was composed of 390 patients with brain AVMs, with an average age of 31.4 years at disease presentation. The average age at presentation for patients with or without bleeding was not significantly different ($p=0.18$). There were 218 men (55.9%) and 172 women (44.1%). The overall incidence of hemorrhage at presentation was 37.4% (146/390). There were 84/218 (38.5%) initial hemorrhages in men and 62/172 (36%) in women, which was not significantly different ($\chi^2=0.25$, $p=0.62$).

The association between location and hemorrhage is addressed in Table 1. There was a clear difference in two groups: deep-seated AVMs (the first 4 items of the Table 1) had higher frequencies of bleeding than those in superficial locations ($p=0.0001$). The association of individual locations with hemorrhagic presentation was not significant when controlled for other factors in the multivariate analyses ($p>0.1$).

There were 233 AVMs with a diameter less than 3cm. Of this group, 111(47%) presented with hemorrhagic events. The lesions with a diameter of 3-6cm presented with bleeding in 32 of 142 cases (22.5%). AVMs greater than 6 cm were found in 15 patients, 3 (20%) of whom presented with hemorrhage. In the univariate model, small AVMs (less than 3 cm) had the tendency to present more frequently with bleeding (OR=2.73; 95%CI=1.8 to 4.15; $p<0.0001$), but size did not remain significant with multivariate methods.

The univariate analyses for the characteristics associated with hemorrhage are presented on Table 2. Small size, deep venous drainage, venous ectasia, presence of aneurysms, presence of deep feeders and the presence of a single draining vein were significant factors in the univariate analyses. A correlational analysis (Pearson correlation)

was performed between different factors to identify associations between the variables, which may explain the reduction to only a few variables in the final model. For example, there was a significant correlation between size and number of draining veins ($p=0.0001$), deep arterial feeders and deep location ($p=0.04$) and deep location with number of draining veins ($p=0.008$).

These factors significant in the univariate model (Table 2) were then assessed in multivariate modeling to discriminate the most significant. The result of this final analysis is presented in Table 3. Three factors remained significant in the stepwise forward multivariate analyses: the presence of a single draining vein, deep location and the presence of venous ectasias.

DISCUSSION

Hemorrhage has been the main clinical event at presentation in the majority of the reported series of arteriovenous malformations⁵, ranging from 30 to 86% of the cases. Since the early works authors have been trying to find predictors of hemorrhagic episodes. Many of these studies, including a recent series⁶, have reported links between specific features of AVMs and these events.

Given the large number of factors to be analyzed it is clear that small samples cannot be employed. Analysing very small subgroups may result in misleading conclusions, like finding a specific feature associated with asymptomatic patients. Also some of these features are not independent. For example, deep AVMs tend to have deep feeders and drainage. This interaction among variables necessitates multivariate statistical modeling to decide where the strongest associations remain.

Size

The association between size, especially the group of small AVMs (less than 3cm), and clinical presentation with bleeding has been suggested in several large series⁷⁻¹⁰. Guidetti, *et al.*⁹ and Graf, *et al.*⁷, reported a higher incidence of hemorrhage as the first symptoms for small AVMs, but they did not employ analyses of presentation features separately from those appearing in patients during follow-up. A similar methodological problem also happened with a more recent report of 100 consecutive prospectively observed patients¹¹. Crawford, *et al.*⁸, in a series of 343 patients found excessive bleeding presentation events in the group of small AVMs, but this factor was not controlled for other dependent variables. Spetzler, *et al.*¹⁰, analyzed 150 patients with AVMs operated on from

1983 and 1990 and found a higher incidence of hemorrhagic presentation in the group of small AVMs.

In some recent series these concepts have been reviewed, as the reports have not found a relation between size and hemorrhagic initial event^{12,13}. Although having a careful statistical evaluation, the small number of cases studied by Marks, *et al.*¹², compromised the strength of his conclusions. The report of Turjman, *et al.*¹³ has some limitations on patient selection bias and lack of multivariate analyses to discriminate dependent variables.

In the present study AVMs with small size failed to be associated with hemorrhagic presentation, in multivariate models. This goes against most of the classical studies previously mentioned^{7,8,10,14}.

Location

Some locations have been associated with hemorrhage as the initial clinical presentation, such as cerebellum, brain stem, temporal lobe, and insular and callosal region¹⁵. In a retrospective analysis of a series of 32 patients with arteriovenous malformations of the brainstem and cerebellum at the University of Texas Health Science Center at Dallas, 23 (72%) presented with hemorrhage¹⁶, which supports the argument that these lesions are at high risk for coming to clinical attention due to hemorrhagic events.

Turjman, *et al.*¹³, in a series of 100 AVMs treated between 1987 and 1990 found that the basal ganglia was the only significant location associated with hemorrhagic presentation, but the small number of cases compromised the conclusions. This category was not controlled for other related variables, like deep venous drainage and deep arterial feeders.

Temporal and occipital locations have also been identified as risk factor for bleeding⁸, but again hemorrhages after initial presentation are displayed mixed with index hemorrhages. The depth of the malformation was not a significant factor in this particular study, however only 7% of the group were deep-seated AVMs. Marks, *et al.*¹², concluded that there was no preferential location to present with bleeding.

Due to the small numbers in subgroups, it is difficult to identify a specific isolated area of the brain that tends to present with bleeding more often. However, when considered as a group we found deep AVMs more frequently present initially with bleeding. That remained significant after multivariate analyses adjusting for other important factors, such as size and deep feeders, which were associated with it.

Arterial feeders

The role of deep feeders in hemorrhagic clinical presentation has also previously been emphasized by Turjman, *et al.*¹³. However, deep-seated lesions usually have deep feeders and deep venous drainage. At multivariate analyses, this factor alone failed to be correlated with AVM bleeding at presentation.

Venous Drainage

The association of deep venous drainage alone with hemorrhagic presentation has been presented in several previous reports^{12,13,17}. Turjman, *et al.*¹³, found this factor significant, together with five others, but as mentioned the analysis failed to control for confounding factors. A series of 340 patients described by Duong, *et al.*⁶, had deep venous drainage as a significant factor for hemorrhagic presentation in a multivariate analysis. Unfortunately they did not use the same criteria as employed in the present study, with the location variable having only the posterior fossa entry. As deep venous drainage is a

variable dependent on deep location, which could have affected the analysis. In a more recent paper, Langer, *et al.*¹¹, proposed deep venous drainage as a frequent factor present on AVMs that bled.

Angioarchitecture abnormalities

The studies that analyzed venous ectasia did not demonstrate any association with hemorrhagic events at the initial clinical presentation^{12,13,15}. One has to consider that the exact criteria for the presence or absence of a venous ectasia are not completely clear. Venous ectasia has variably been defined as “a markedly ectatic vein”¹³ or as “pouches”, usually associated with a stenotic draining vein¹⁵. Those features are sometimes well seen only in high-quality non-selective or super-selective catheterization, which makes it difficult to apply in the whole AVM population, considering that not all patients are subjected to such investigation. This feature was significantly associated with hemorrhagic presentation in our study, but this finding must be interpreted with caution. The series describing this characteristic used superselective angiography in a large proportion of the patients. Usually those were cases considered for embolization, e.g. AVMs with deep feeders in deep or surgically inaccessible locations.

The relation between venous stenosis and small number of draining veins with bleeding due to AVM rupture was theoretically studied by Hademenos, *et al.*¹⁸, with special relation to high-flow draining veins. A Japanese series of 108 patients stated the importance of the venous side for risk of bleeding¹⁷. In a simple analysis, venous stenosis was reported as a significant factor for initial AVM bleeding in a small subset of young females in the third decade¹⁵. The report of Turjman, *et al.*¹³, describes selective investigation in all of the 100 patients seen. They found no association between venous stenosis and initial bleeding,

defining a venous stenosis as reduction of 50% or more of the vein diameter. In our multivariate analyses it did not present as a significant feature either.

Aneurysms

Intranidal aneurysms have been reported to be significantly associated with hemorrhage at presentation^{12,13}. The risk of intracranial hemorrhage among patients with a coexisting saccular aneurysm and unruptured AVM was reported by Brown, *et al.*¹⁹, to be 7% per year at 5 years following diagnosis, compared to 1.7% per year for the group of patients with AVM alone. The same study found that typically aneurysms are located on the feeding vessels of the AVM. Okamoto, *et al.*²⁰, in his series of 154 patients also found a higher incidence of hemorrhage when aneurysms are associated with AVMs, but they had only five identified aneurysms in their study.

Pollock, *et al.*²¹, also could not identify any relation between aneurysms and hemorrhagic presentation in a series of 313 patients. This finding was also seen in another large series recently reported⁶. In the same set of patients used in the present study, Redekop, *et al.*⁴, found the occurrence of hemorrhage in 22 (63%) of 35 patients with intranidal aneurysms and in 29 (41%) of 71 patients with flow-related aneurysms. In our study, however, multivariate analyses in this group of patients failed to demonstrate any significant association with hemorrhagic presentation.

The remaining controversy is still whether specific angioarchitecture aspects predispose patients with brain AVMs to any subsequent clinical course, specifically a higher hemorrhage risk. When analyzed at initial presentation, these factors reflect only features present in one moment of the AVM's natural history and provide unclear information in terms of outcome. Many of the previous reports either simply extrapolate the

angiographic features present at the first event as determinants of risk for future bleeding^{6,12,17,20} or mix those aspects with subsequent bleeding risk^{7,8,22,23}. The influence of these factors present at the first presentation on the natural history requires prospective follow-up to assess.

Thus, our study is also limited in that it reports clinical presentation aspects of AVMs and the angiographic features found at that time. It is not a report on risk factor or prognosis, but it may contribute to epidemiological data on AVM presentation for patients surviving initial events referred to neurosurgical centers.

CONCLUSIONS

In this large series of patients, a number of factors were found to be associated with hemorrhage at the initial presentation. The small number of draining veins, deep locations (brainstem, thalamus, corpus callosum and cerebellum) and the presence of venous ectasies were significant features in multivariate analysis. Analyses of the clinical behavior of brain AVMs with these characteristics is necessary to demonstrate clear associations with subsequent risk of hemorrhage.

REFERENCES

1. Gentili F, Schwartz M, terBrugge K, Wallace MC, Willinsky R, Young C. A multidisciplinary approach to the treatment of brain vascular malformations. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. 1992;19:179-207.
2. Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery a Section of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons; Section of Stroke and the Section of Interventional Neurology of the American Academy of Neurology. Reporting Terminology for Brain Arteriovenous Malformation Clinical and Radiographic Features for use in Clinical Trials. *Stroke*. 2001;32:1430.
3. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65:476-483.
4. Redekop G, terBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurgery*. 1998;89:539-546.
5. Aminoff MJ. Management of unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg*. 1985;33:177-185.
6. Duong DH, Young WL, Vang MC, Sciacca RR, Mast H, Koennecke H, Hartmann A, Joshi S, Mohr JP, Pile-Spellman J. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 1998;29:1167-1176.
7. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983;58:331-337.
8. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1986;49:1-10.
9. Guidetti B, Delitala A. Intracranial arteriovenous malformations: Conservative and surgical treatment. *J Neurosurg*. 1980;53:149-152.
10. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;76:918-923.
11. Langer DJ, Lasner TM, Hurst RW, Flamm ES, Zager EL, King JTT. Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1998;42:481-489.
12. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Chang PJ. Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology*. 1990;176:807-813.

13. Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery*. 1995;37:856-860.
14. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, Stein BM. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994;34:801-808.
15. Willinsky R, Lasjaunias P, terBrugge K, Pruvost P. Malformations arterio-veineuses cerebrales; Analyse de l'angio-architecture chez des patients ayant presente un accident hemorragique. *J Neuroradiol*. 1988;15:225-237.
16. Batjer H, Samson D. Arteriovenous malformations of the posterior fossa: clinical presentation, diagnostic evaluation and surgical treatment. *Neurosurg Rev*. 1986;9:287-296.
17. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;76:239-243.
18. Hademenos GJ, Massoud TF. Risk of intracranial arteriovenous malformation rupture due to venous drainage impairment: A theoretical analysis. *Stroke*. 1996;27:1072-1083.
19. Brown RD, Wiebers DO, Forbes GS. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: Frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg*. 1990;73:859-863.
20. Okamoto S, Handa H, Hashimoto N. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. *Surg Neurol*. 1984;22:335-340.
21. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 1996;27:1-6.
22. Forster DM, Steiner L, Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain: A long-term clinical study. *J Neurosurg*. 1972;37:562-570.
23. Fults D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: A clinical study. *Neurosurgery*. 1984;15:658-662.

Table 1- Angiographic characteristics and occurrence of bleeding

Feature	Subgroup	Total	Hemorrhage	(%)
			e	
Location	Brainstem	9	6	66.7
	Thalamic	44	26	59.1
	Cerebellum	26	15	57.7
	Corpus callosum	12	11	91.7
	Deep	91	58	63.7
	Insula	13	7	53.8
	Temporal	78	24	30.8
	Parietal	75	19	25
	Frontal	96	26	27.1
	Occipital	37	12	32.4
	Superficial	299	88	29.4
Size	Small (<3cm)	233	111	47.6
	Medium (3-6cm)	142	32	22.5
	Large (>6cm)	15	3	20
Venous drainage	Deep venous drainage	226	100	44.2
	Superficial venous drainage	164	46	20
Angioarchitecture	Venous ectasia	114	83	72.8
	Venous stenosis	76	24	31.6
	Aneurysms	75	38	50.7
Arterial feeders	Exclusive superficial feeders	161	52	32.3
	Deep and superficial feeders	141	54	38.3
	Exclusive deep feeders	20	16	80.0
Number of draining veins	Single draining vein	137	79	57.6
	Two draining veins	52	19	36.5
	Three or more draining veins	129	23	17.8

Table 2 – Univariate analyses of different angiographic factors associated with hemorrhagic presentation

Feature	OR	95% CI		P value
Venous ectasia	4.48	2.04	9.81	0.0002
Deep location	4.21	2.57	6.9	<0.0001
Aneurysm	2.86	1.35	6.25	0.0058
Small size	2.73	1.8	4.15	<0.0001
Single draining vein	2.5	1.89	3.3	<0.0001
Deep venous drainage	2.04	1.32	3.13	0.0012
Deep arterial feeder	1.86	1.28	2.7	0.0012
Venous stenosis	1.76	0.82	3.80	0.15

Table 3 – Significant factors present in the final multivariate model

Factors	OR	95% CI		P value
Presence of venous ectasias	3.9	1.63	9.28	0.002
Deep location	3.26	1.15	9.2	0.03
Small number of draining veins	1.78	1.12	2.82	0.01

**FATORES DA ANGIOARQUITETURA DE MALFORMAÇÕES
ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS ASSOCIADOS COM APRESENTAÇÃO
CLÍNICA HEMORRÁGICA**

**Marco A. Stefani (2,4), Phillip J. Porter (2), Karel G. terBrugge (1,3), Walter
Montanera (1,3), Robert A. Willinsky (1,3), M. Christopher Wallace (1,2).**

- 1. Grupo de estudo de Malformações Vasculares cerebrais da Universidade de
Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.**
- 2. Departamento de Cirurgia (Neurocirurgia) – Universidade de Toronto, Toronto,
Ontario, Canadá.**
- 3. Departamento de Radiologia (Neuroradiologia) – Universidade de Toronto,
Toronto, Ontario, Canadá.**
- 4. Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto
Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil**

**Endereço para correspondência: M.C.Wallace
Division of Neurosurgery, The Toronto Hospital, University of Toronto, 399 Bathurst
Street, suite 2-247, Toronto, Ontario, Canada
Telephone: (416) 603-5428
FAX: (416) 603-5298
e-mail: chris.wallace@uhn.on.ca**

**Palavras-chave: malformação arteriovenosa, história natural, hemorragia cerebral,
angiografia cerebral**

RESUMO

Embasamento: A existência de associações entre a apresentação clínica das malformações arteriovenosas (MAV) com fatores da sua angioarquitetura têm sido descritas. Este estudo objetiva identificar através de uma análise estatística multivariada os fatores significativamente relacionados com o evento inicial hemorrágico. *Material e métodos:* Os autores estudaram a apresentação clínica inicial de trezentas e noventa pacientes com malformações arteriovenosas do grupo de estudo de MAV da Universidade de Toronto. Fatores angiográficos presentes naquela ocasião, como por exemplo a localização, tamanho e suprimento sanguíneo foram descritos e analisados seguindo um protocolo padrão. Uma análise multivariada foi empregada para definir os fatores mais significativos. *Resultados:* Os pacientes tiveram apresentação hemorrágica em 146 casos (37,4%). A hemorragia foi a apresentação inicial em 59,5% das malformações profundas (OR=3,26; 95%CI=1,15 a 9,2; p=0.03). Uma única veia de drenagem foi associada com sangramento na apresentação em 57,6% (OR=1,78; 95%CI=1,12 a 2,82; p=0.01) e 72,8% dos pacientes com ectasia venosa tiveram sangramento como manifestação inicial (OR=3,9; 95%CI=1,63 a 9,28; p=0.002). A hemorragia foi a apresentação inicial em 47,6% (111/233) das MAV com menos que 3 cm, 22,5% (32/142) em malformações com 3 a 6 cm de diâmetro e 20% em maiores que 6 cm (3/15), mas estas diferenças não foram significativamente estatísticas na análise multivariada. *Conclusões:* Na apresentação inicial hemorrágica, o pequeno número de veias de drenagem, a localização profunda e a presença de ectasias venosas nas malformações foram fatores significativos. A análise da história natural das malformações arteriovenosas cerebrais é necessária para que possam ser tiradas conclusões das relações entre esses fatores da angioarquitetura com risco subsequente de hemorragia.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os pacientes atendidos no grupo de estudo de MAV da Universidade de Toronto de 1989 a 1997 com o diagnóstico de MAV Cerebral foram vistos por um grupo multi-disciplinar de neurocirurgiões, neurologistas e radioterapeutas de acordo com uma abordagem diagnóstica e terapêutica que já foi anteriormente descrita⁹.

Dados do diagnóstico, tratamento e seguimento destes pacientes foram anotados seguindo um protocolo padrão em um banco de dados. As características angiográficas como o tamanho da malformação, a sua localização, o tipo de nutrição arterial, a sua morfologia venosa e a presença de aneurismas arteriais encontrados no momento do diagnóstico da malformação foram analisadas.

O tamanho foi classificado de acordo com o critério de Spetzler-Martin²² em pequeno (menores do que 3cm), médio (mais do que 3cm e menores do que 6cm) e grandes (mais do que 6cm). Os grupos médio e grande foram fundidos para formar o grupo “grande”, usado na análise estatística final.

As localizações foram agrupadas em frontal, temporal, parietal, occipital, região do corpo caloso, gânglios da base, ínsula, tronco cerebral e cerebelo. As localizações também foram agrupadas em profundas (gânglios da base, região do corpo caloso, tálamo e cerebelo) e superficiais (todas as outras localizações).

A nutrição arterial foi classificada pela presença de aporte sanguíneo arterial exclusivamente profundo, exclusivamente superficial e pela combinação dos aportes arteriais superficial e profundo. O grupo superficial incluiu ramos corticais das artérias

cerebrais anterior, média e posterior, enquanto o profundo incluiu ramos perfurantes, artérias coroidéias e artérias da fossa posterior .

A drenagem venosa foi caracterizada como profunda ou superficial , de acordo com a classificação de Spetzler-Martin²². O número de veias de drenagem também foi classificada considerando três grupos: presença de veia de drenagem única, presença de duas veias de drenagem ou mais do que duas veias de drenagem. A anatomia venosa também foi descrita com respeito à presença ou ausência de ectasias (dilatações anormais) e obstruções à saída (estenoses) maiores que 50% da luz do vaso. A presença de aneurismas arteriais foi notada, bem como as suas localizações, sendo classificados em pré-nidais, intra-nidais e de localização remota, como previamente descrito²⁰.

Uma análise cuidadosa de todos os prontuários foi realizada para que fosse assegurada a veracidade das informações. Todos os testes, exames de imagem foram interpretados usando os critérios acima mencionados. As relações das características angiográficas previamente relatadas com hemorragia na apresentação clínica inicial foram descritas.

A regressão logística foi usada para determinar fatores independentes estatisticamente significativos associados com apresentação hemorrágica. Os fatores significativos na análise univariada foram escolhidos para construir modelos multivariados

RESULTADOS

O grupo foi composto de 390 pacientes com MAV cerebrais, com uma média de idade de 31,4 anos na apresentação da doença. A idade média na apresentação para pacientes com ou sem sangramento não foi significativamente diferente ($p=0,18$). Havia 218 (55,9%) homens e 172 (44,1%) mulheres. A incidência de hemorragia na apresentação clínica foi de 38,5% (84/218) em homens e 36% (62/172) em mulheres, a qual não foi significativamente diferente ($\chi^2=0,25$, $p=0,62$).

As associações entre localização e hemorragia estão expressas na Tabela 1. Houve uma clara diferença entre dois grupos: MAV profundas (os quatro primeiros itens da Tabela 1) tiveram freqüências mais altas de sangramento que as superficiais ($p=0,0001$). A associação com hemorragia inicial baseada nas localizações individuais não foi significativa após ter sido controlada para outros fatores na análise multivariada ($p>0,1$).

Havia 233 MAV com diâmetro menor que 3cm. Deste grupo, 111(47%) apresentaram-se com eventos hemorrágicos. As lesões com diâmetro de 3-6cm apresentaram-se com sangramento em 32 de 142 casos(22,5%). MAV maiores que 6 cm foram encontradas em 15 pacientes, 3 (20%) dos quais apresentaram-se com hemorragia. Em um modelo univariado, MAV pequenas (menor de 3 cm) tiveram uma maior tendência de apresentação hemorrágica (OR=2,73; 95%CI=1,8 a 4,15; $p<0,0001$), mas o fator tamanho não permaneceu significativo com modelos multivariados.

O quadro geral de dados das diferentes características associadas com apresentação hemorrágica está apresentado na Tabela 2. Tamanho pequeno, drenagem venosa profunda, ectasia venosa, a presença de aneurismas, presença de aferentes profundos e a presença de uma única veia de drenagem foram fatores significantes na análise univariada. Uma análise

correlacional (correlação de Pearson) foi feita entre diferentes fatores para identificar as associações entre as variáveis, o que pode explicar a redução a apenas poucos fatores no modelo final. Por exemplo, havia uma correlação significativa entre o tamanho e o número de veias de drenagem ($p=0,0001$), aferentes arteriais e localização profunda ($p=0,04$) e localização profunda com número de veias de drenagem ($p=0,008$).

Estes fatores do modelo univariado foram usados no modelo final multivariado para discernir os mais significativos. Os resultados da análise final são apresentados na Tabela 3. Três fatores permaneceram significativos na análise multivariada: a presença de uma veia de drenagem única, a localização profunda e a presença de ectasias venosas.

DISCUSSÃO

A hemorragia tem sido o principal evento clínico na apresentação da maioria das séries da MAV relatadas (ver Aminoff², 1985), variando de 30 to 86% dos casos. Desde os primeiros trabalhos os autores vêm tentando encontrar fatores prognósticos de episódios hemorrágicos. Muitos destes estudos, incluindo uma série recente⁶, têm relatado ligações entre características específicas das MAV e estes eventos.

Dado o grande número de fatores a ser analisado fica claro não podem ser empregadas pequenas amostras. A análise de subgrupos de reduzido tamanho pode resultar em conclusões errôneas, como encontrar uma característica específica associada a pacientes assintomáticos. Da mesma forma, alguns destes fatores não são independentes, como por exemplo as MAV profundas tendo aferentes e drenagem também profundos. Esta interação entre variáveis requer um modelo estatístico multivariado para que possa ser decidida qual das associações é mais forte.

A associação entre tamanho, especialmente do grupo de MAV pequenas (menor que 3 cm), e a apresentação hemorrágica tem sido sugerida em várias séries com grande número de pacientes^{1,5,10,21}. Crawford, *et al.*⁵, em uma estudo de 343 pacientes encontrou um número excessivo de eventos hemorrágicos no grupo de MAV pequenas, mas este fator não foi controlado para variáveis dependentes. Apesar de não analisarem os fatores presentes na hemorragia inicial separadamente daqueles que apareceram em hemorragias de pacientes no seguimento, Graf, *et al.*¹⁰ relatou incidências maiores de hemorragias como primeiros sintomas em MAV pequenas.

Spetzler, *et al.*²¹, analisaram 150 pacientes com MAV operados de 1983 a 1990 e encontrou uma incidência maior de apresentação hemorrágica no grupo de MAV pequenas.

Um relato recente de 100 pacientes prospectivamente observados sugere que o tamanho reduzido da MAV tem uma ligação com hemorragia na apresentação inicial, embora o pequeno número de pacientes comprometa as inferências estatísticas e os intervalos de confiança¹⁴. Assim como o estudo previamente mencionado, eles analisaram as hemorragias na apresentação junto com os episódios subseqüentes de sangramento.

Guidetti, *et al.*¹¹, encontrou maior freqüências de sangramento em MAV pequenas, mas quando eles acompanharam 24 MAV pequenas, somente 3 casos tiveram sangramentos repetidos. Infelizmente o tempo de seguimento para este grupo não foi apresentado neste estudo, de forma que conclusões claras não podem ser tiradas.

Em algumas séries recentes estes conceitos tem sido revisados pois os relatos não tem encontrados relação entre o tamanho da MAV e evento inicial hemorrágico^{15,23}. O relato de Turjman, *et al.*²³ tem algumas limitações em termos de viéses de seleção de pacientes e na falta de uma análise multivariada para diferenciar as variáveis dependentes. Embora tenha uma avaliação estatística cuidadosa, o pequeno número de pacientes estudados por Marks, *et al.*¹⁵, comprometeu suas conclusões.

No presente estudo as MAV com tamanho pequeno não estiveram associadas com apresentação hemorrágica nos modelos finais multivariados. Isto vai contra a maioria dos estudo clássicos prévios mencionados^{5,10,13,21}.

Algumas localizações tem sido associadas com hemorragia na apresentação inicial, como o cerebelo, tronco cerebral, lobo temporal, ínsula e corpo caloso²⁴. Em uma análise retrospectiva de uma série de 32 pacientes com MAV no tronco cerebral e cerebelo na Universidade do Texas em Dallas, 23 (72%) apresentaram-se com hemorragia³, o que dá

sustentação ao argumento de que estas localizações estão em maior propensão para eventos hemorrágicos.

Turjman, *et al.*²³, em uma série de 100 MAV tratadas entre 1987 e 1990 encontraram uma associação significativa com a apresentação hemorrágica apenas na localização dos núcleos base, mas o pequeno tamanho da amostra comprometeu as conclusões. Esta categoria não foi controlada para outras variáveis como a drenagem venosa profunda e a presença de aferentes arteriais profundos.

A presença de MAV nas regiões temporal e occipital foi identificada como fator de risco para sangramento⁵, mas novamente os dados de sangramento no curso clínico são colocados juntos com os da apresentação. A profundidade da MAV não foi um fator significativo neste estudo, entretanto somente 7% dos casos era composto de MAV profundas.

Marks, *et al.*¹⁵, empregaram técnicas estatísticas e concluíram que não havia nenhuma localização preferencial com apresentação hemorrágica. Devido ao pequeno número de casos nos subgrupos é difícil identificar uma área isolada que mais freqüentemente tenha apresentações hemorrágica. Entretanto., quando consideradas como um grupo, encontramos as MAV profundas (talâmicas, cerebelo e tronco cerebral) mais freqüentemente associadas à apresentação hemorrágica. Isto permaneceu significativo após a análise multivariada, contrabalançando outros fatores importantes, como o tamanho e aferentes profundas, que eram inter-relacionados com esta característica.

O papel dos aferentes profundos na apresentação inicial hemorrágica também foi enfatizado previamente por Turjman, *et al.*²³. Entretanto, lesões profundas geralmente tem

drenagem venosa e aferentes profundos. Na análise multivariada este fator isolado não esteve associado à apresentação hemorrágica.

A associação de drenagem venosa profunda exclusiva com a apresentação hemorrágica foi demonstrado em vários relatos prévios^{15,16,23}. Turjman, *et al.*²³, evidenciaram este fator como significativo, juntos com outros cinco, mas como já mencionado a análise não pôde distinguir o mais proeminente. Fatores que requerem cateterização superseletivada MAV não podem ser generalizados em todas os pacientes com MAV. Uma série de 340 pacientes descrita por Duong, *et al.*⁶, tinha a drenagem venosa profunda como fator significante associado à apresentação hemorrágica na análise multivariada. Infelizmente estes autores não usaram os mesmos critérios empregados no presente estudo, com a variável localização tendo somente estudado a fossa posterior como um todo. Como a presença de veias profundas é uma variável correlacionada com a localização profunda, isto poderia ter afetado a análise. Em um trabalho recente, Langer, *et al.*¹⁴, propuseram que a drenagem venosa profunda era um fator freqüentemente presente nas MAV que sangram, mas o grande número de variáveis comprometeu as conclusões finais do estudo.

Os estudos que analisaram ectasia venosa não demonstraram qualquer associação com eventos hemorrágicos na apresentação clínica inicial hemorrágica^{15,23,24}. Deve-se considerar que o critério exato para a presença ou ausência de ectasia venosa não é completamente claro. As ectasias venosas tem sido diferentemente definidas como “veias marcadamente dilatadas”²³ ou como “sacos”, geralmente associados com uma veia de drenagem estenosada²⁴. Estas características são algumas vezes claramente vistas somente em cateterizações superseletivas, o que torna difícil sua aplicabilidade no grupo total de

MAV, considerando-se que nem todos pacientes são submetidos a este exame. Este fator esteve significativamente associado com a apresentação hemorrágica, mas uma interpretação cuidadosa deste achado deve ser feita. As séries descrevendo esta característica usaram cateterismo superseletivo em todos ou em grande parte dos pacientes. Geralmente estes eram casos considerados para embolização, isto é, MAV com aferentes profundos e em áreas cirurgicamente inacessíveis e com grande possibilidade tinham hemorragia prévia..

A relação entre a estenose venosa e o número reduzido de veias de drenagem com o sangramento devido à ruptura de MAV foi teoricamente estudada por Hademenos, *et al.*¹², em especial nas veias de drenagem de alto fluxo. Uma série japonesa com 108 pacientes sugeriu a relevância do lado venoso da MAV para o risco de sangramento¹⁶. Uma interpretação cuidadosa é necessária, considerando os outros fatores relacionados a esta variável presentes na manifestação inicial hemorrágica, como o tamanho e a localização.

Em uma análise simples, a estenose venosa foi relatada como fator significativamente presente no sangramento inicial em um subgrupo formado por mulheres jovens na terceira década de vida²⁴. O relato de Turjman, *et al.*²³, descreve a investigação seletiva de todos 100 pacientes vistos. Após uma análise estatística eles não encontraram nenhuma associação entre estenose venosa e sangramento inicial. Estes autores definiram estenose venosa como a redução abrupta de mais de 50% do diâmetro da veia. No modelo multivariado do presente estudo esta variável não foi significativa.

Aneurismas intranidais foram relatados como significativamente associados à apresentação inicial hemorrágica^{15,23}. Em nosso estudo esta situação não ocorreu após a análise multivariada. O risco de hemorragia intracraniana entre pacientes com um

aneurisma sacular coexistindo com uma MAV não rota foi relatado por Brown, *et al.*⁴, como sendo de 7% por ano em 5 anos de seguimento após o diagnóstico, comparado com 1,7% por ano para o grupo de pacientes com MAV isolada. No mesmo estudo eles descreveram que tipicamente os aneurismas estão localizados nos vasos aferentes da MAV. Okamoto, *et al.*¹⁷, na sua série de 154 pacientes também encontrou uma incidência aumentada de hemorragia quando os aneurismas eram associados com MAV, mas eles tiveram somente 5 aneurismas identificados no seu estudo.

Pollock, *et al.*¹⁹, também não pôde identificar qualquer relação entre aneurismas e apresentação hemorrágica em uma série de 313 pacientes. Isto também aconteceu em outra série grande recentemente relatada⁶. Na mesma população de pacientes usada no presente estudo, Redekop, *et al.*²⁰, encontrou a ocorrência de hemorragia em 22 de 35 pacientes com aneurismas intranidais e em 29 de 71 aneurismas relacionados ao fluxo aumentado. Uma análise multivariada neste grupo, entretanto, não pôde demonstrar qualquer associação significativa com apresentação hemorrágica. O pequeno número de casos pode ter sido a causa porque este fator não foi significativo, comparado com outras características.

A controvérsia ainda é se características específicas da angioarquitetura predispoem pacientes com MAV cerebrais a qualquer curso clínico subsequente. Quando analisada na apresentação inicial, estes fatores somente refletem um momento da história natural das MAV e não dão informações claras da evolução da doença. Muitos dos relatos prévios simplesmente extrapolam as características angiográficas presentes no evento inicial como se fossem determinantes de risco para futuros sangramentos^{6,15-17} ou misturam estes aspectos com risco subsequente de sangramento^{5,7,8,10}. Os fatores presentes na

manifestação clínica inicial podem ser importantes se os pacientes são seguidos prospectivamente, de forma que a sua influência no curso clínico pode ser estabelecido.

A limitação deste estudo é que relata os aspectos da apresentação das MAV e analisar as características angiográficas encontradas naquele momento. Não é um relato de fatores de risco ou prognóstico, mas pode contribuir com dados epidemiológicos de pacientes sobreviventes dos eventos iniciais hemorrágicos referidos a centros neurocirúrgicos.

CONCLUSÕES

Nesta grande série de pacientes, fatores da angioarquitetura foram associados à presença de hemorragia como manifestação inicial de MAV. O reduzido número de veias de drenagem, a localização profunda e as ectasias venosa foram características significativas em um modelo multivariado de análise. Uma análise do curso clínico das MAV que possuem estas características é necessária para que sejam demonstradas associações claras entre estes fatores e risco subsequente de hemorragia.

AGRADECIMENTOS

Apoio para este trabalho foi recebido pela Fundação Baxter et Alma Ricard Chair in Cerebrovascular Neurosurgery, da Universidade de Toronto. Gostaríamos de agradecer o curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, especialmente aos professores Bruce B. Duncan e Lígia B. Coutinho.

Tabela 1- Características Angiográficas e Ocorrência de Sangramentos

Característica	Subgrupo	Total	Hemorragia	(%)	
Localização	Tronco Cerebral	9	6	66.7	
	Tálamo	44	26	59.1	
	Cerebelo	26	15	57.7	
	Corpo Caloso	12	11	91.7	
	Profunda	91	58	63.7	
	Ínsula	13	7	53.8	
	Temporal	78	24	30.8	
	Parietal	75	19	25	
	Frontal	96	26	27.1	
	Occipital	37	12	32.4	
	Superficial	299	88	29.4	
	Tamanho	Pequena (<3cm)	233	111	47.6
		Média (3-6cm)	142	32	22.5
Grande (>6cm)		15	3	20	
Drenagem venosa	Drenagem Venosa Profunda	226	100	44.2	
	Drenagem Venosa Superficial	164	46	20	
Angioarquitetura	Ectasia venosa	114	83	72.8	
	Estenose Venosa	76	24	31.6	
	Aneurismas	75	38	50.7	
Aferentes arteriais	Somente aferentes superficiais	161	52	32.3	
	Aferentes superficiais e profundos	141	54	38.3	
	Somente aferentes profundos	20	16	80.0	
Número de veias de drenagem	Veir de drenagem única	137	79	57.6	
	Duas veias de drenagem	52	19	36.5	

Três ou mais veias de drenagem	129	23	17.8
--------------------------------	-----	----	------

Tabela 2 – Análise univariada dos diferentes fatores angiográficos associados com apresentação hemorrágica

Característica	OR	95% CI		Valor P
Ectasia venosa	4.48	2.04	9.81	0.0002
Localização profunda	4.21	2.57	6.9	<0.0001
Aneurisma	2.86	1.35	6.25	0.0058
Tamanho pequeno	2.73	1.8	4.15	<0.0001
Veia de drenagem única	2.5	1.89	3.3	<0.0001
Drenagem venosa profunda	2.04	1.32	3.13	0.0012
Aferente arterial profundo	1.86	1.28	2.7	0.0012
Estenose venosa	1.76	0.82	3.80	0.15

Table 3 – Significant factors present in the final multivariate model

Factors	OR	95% CI		P value
Presence of venous ectasias	3.9	1.63	9.28	0.002
Deep location	3.26	1.15	9.2	0.03
Small number of draining veins	1.78	1.12	2.82	0.01

**LARGE AND DEEP BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS ARE
ASSOCIATED WITH RISK OF FUTURE HEMORRHAGE**

**Marco A. Stefani, M.D. (2,4), Phillip J. Porter (1,2,3), Karel G. terBrugge (1,3),
Walter Montanera (1,3), Robert A. Willinsky (1,3), M. Christopher Wallace (1,2).**

**1. University of Toronto Brain Vascular Malformation Study Group, Toronto,
Ontario, Canada.**

**2. Department of Surgery (Neurosurgery) – University of Toronto, Toronto, Ontario,
Canada.**

**3. Department of Radiology (Neuroradiology) – University of Toronto, Toronto,
Ontario, Canada.**

**4. Faculty of Medicine - Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio
Grande do Sul, Brazil**

Corresponding and reprint author: M.C.Wallace

**Division of Neurosurgery, The Toronto Hospital, University of Toronto, 399 Bathurst
Street, suite 2-247, Toronto, Ontario, Canada**

Telephone: (416) 603-5428

FAX: (416) 603-5298

e-mail: chris.wallace@uhn.on.ca

**LARGE AND DEEP BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS ARE
ASSOCIATED WITH RISK OF FUTURE HEMORRHAGE**

LIST OF TABLES

Table 1 – Univariate analyses of AVM characteristics

**Table 2 - Final Models with multivariate analyses with significant factors associated
with new hemorrhagic events.**

Cover title: AVM characteristics associated with hemorrhagic presentation

**Keywords: cerebrovascular disorders, vascular malformations, intracerebral
hemorrhage, angiography**

ACKNOWLEDGEMENT

Support for this work was gratefully received from the *Foundation Baxter et Alma Ricard* Chair in Cerebrovascular Neurosurgery, University of Toronto. We wish to thank the Postgraduate Course in Clinical Medicine at Federal University of Rio Grande do Sul, especially to the Drs. Bruce B. Duncan and Ligia B. Coutinho.

ABSTRACT

Background and purpose: The correlation between features present in brain arteriovenous malformations (AVM) such as size, location and angio-architecture at presentation with subsequent risk of hemorrhage may be valuable to help to predict the behavior of AVMs and therefore guide management.

Material and Methods: We prospectively followed 390 patients with brain AVM at the University of Toronto Vascular Malformation Study Group. Location, size, angio-architecture details, blood supply and clinical presentation were recorded at baseline. Intracranial hemorrhages during follow-up were recorded. Significant factors from univariate analyses were used to construct a multivariate model relating the above features to the occurrence of hemorrhage.

Results: Thirty-eight patients had bleeding due to the AVM in a follow up of 1205 patient-years (mean 3.1 years/patient). In analyses adjusted for multiple AVM characteristics, large AVMs bled more frequently than small lesions (OR=2.5; 95%CI=1.41 to 4.35; $p<0.0001$) and deep-located AVMs had more bleeding in follow-up than those located at superficial sites (OR=5.56; 95%CI=2.63 to 12.5; $p<0.0001$).

Conclusions: Deep-seated and large AVMs were significantly more prone to hemorrhage during prospective follow-up. The distinction between factors associated with hemorrhagic presentation and the natural history risk of hemorrhage will be emphasized.

INTRODUCTION

The search for predictors of the clinical behavior of arteriovenous malformations (AVMs) dates to the first reports on the disease¹⁻³. Many factors related to the natural history of AVMs have been described, including clinical aspects like systemic high blood pressure⁴ and dynamic physiological measurements of the AVMs such as intranidal pressure^{5,6}. Other features based on imaging of the AVMs, such as size and location have also been assessed⁷. Of special interest are the angio-architectural aspects of the AVMs, which have been associated with initial hemorrhagic events^{4,8-12}. Many reports, including recent series^{6,7} stated that the presence of some of these factors at initial presentation can be used as risk predictors for future bleeds.

The most frequently reported example by several authors¹³⁻¹⁵ and most recently by Langer, *et al.*,⁴ is that small AVMs have higher a risk of bleeding. These studies, however, fail to make the critical distinction between factors present at initial bleeding and the prospective risk of hemorrhage seen in AVM patients followed over time after clinical presentation. The ideal case would be the prospective follow up of non-treated AVMs, knowing their angio-architecture and looking for new events from the time of the first clinical presentation. That is difficult because it is not acceptable to leave curable AVMs without treatment.

In this study of a series of 390 patients enrolled in the Vascular Malformation study group at the University of Toronto, we investigate the association between angiographic features of brain AVMs and the risk of future hemorrhagic events.

MATERIAL AND METHODS

The University of Toronto Arteriovenous Malformation study group has been assessing patients with brain AVMs since 1989. These patients were prospectively followed by a multidisciplinary team of neurosurgeons, neuroradiologists and radiotherapists using a diagnostic and therapeutic methodology previously described elsewhere¹⁶. Cranial dural arteriovenous fistulae and vein of Galen malformations were excluded from this study.

Angiographic characteristics present at the time of the diagnosis such as the size, location, arterial feeders, venous drainage pattern and presence of aneurysms were noted following a standard protocol. The definitions employed at the present report are similar to those recently proposed by the Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee, intended for use in AVM research protocols¹⁷.

Size was initially classified according to the Spetzler-Martin criteria¹⁸ into small (less than 3 cm), medium (more than 3 cm and less than 6 cm) and large (more than 6 cm). The medium and large groups were brought together to form the group “large” used in the final statistical analyses.

Locations were grouped into frontal, temporal, parietal, occipital, corpus callosum, basal ganglia, insular, brainstem and cerebellum. The location was also grouped in deep (basal ganglia, thalamus, cerebellum and corpus callosum) and superficial (all other locations). Arterial feeders were classified as deep supply alone, superficial supply alone or combined deep and superficial blood supply. The superficial group included the cortical branches of the anterior, middle and posterior cerebral arteries and the deep included the perforating branches, choroidal and posterior fossa arteries.

Venous drainage was categorized as deep or superficial, according to the Spetzler-Martin classification criteria¹⁸. The number of draining veins was also noted, and the AVMs were divided in three groups: presence of one vein only, of two or of more than two draining veins.

Venous drainage was also described with respect to the presence or absence of ectasias (abnormal dilatations) and outflow obstruction of more than 50% of the venous lumen (stenosis)^{10,12,19}. The presence of arterial aneurysms was noted as well as their locations, which included prenidal, intranidal or remote aneurysms using the same methodology previously reported²⁰.

Patients were followed prospectively in the AVM clinic at the Toronto Hospital. All treatments (surgery, embolization and stereotactic radiosurgery) and new imaging tests were recorded. The primary outcome was interval hemorrhage from the AVM. This was defined as any intracranial bleeding occurring after the initial clinic visit, with no easily identifiable alternative etiology that was more likely than the AVM to be the cause. All hemorrhages were documented by imaging or pathological confirmation at surgery or autopsy. Patients were censored at the time of hemorrhage, death, angiographically documented cure or last clinic visit.

We employed survival analyses techniques to study the natural history of AVM bleeding. Significant factors ($p < 0.05$) were chosen from univariate analyses to construct multivariate models by forward stepwise methods, using Cox regression.

RESULTS

The group was composed by 390 patients with brain AVMs, with an average age of 31.4 years at disease presentation. We achieved a 97% follow up with a total of 1205 patient-years and a mean of 3.1 years/patient. Among the patients contributing to follow-up, eighty-two (21%) had no therapy for their AVM at any time. Of the remainder, 65 had surgery, 76 embolization, and 69 stereotactic radiotherapy as single treatment modalities. Thirty-four had embolization combined with surgery, 50 had embolization combined with stereotactic radiotherapy, 9 had surgery and radiotherapy, and 5 had all three types of treatment. At the end of the study period, there were 172 patients (44%) who had been cured of the AVM. Of the 218 patients not cured, 136 (35%) had partial therapy (i.e. had received therapy but did not yet have documented AVM obliteration).

There were 218 (55.9%) men and 172 (44.1%) women. Previous hemorrhagic presentation was present in 146 (37.4%) patients and was not associated with increased risk of subsequent hemorrhage (OR=0.81; 95%CI=0.41 to 1.59; p=0.44) compared with other forms of initial clinical picture.

The group of deep-seated AVMs was made up of 44 in the thalamus, 26 in the cerebellum, 12 in the corpus callosum and 9 in the brainstem. The superficial group was composed of 96 AVMs in the frontal lobe, 78 in the temporal lobe, 75 in the parietal, 37 in the occipital lobe and 13 in the insula. No particular location was found to be more commonly associated with risk of hemorrhage. Analysed as a group, deep located AVMs carried a higher subsequent risk of bleeding (p<0.009), confirmed by the multivariate analysis (OR=5.56; 95%CI=2.63 to 12.5; p<0.0001).

Small AVMs (<3cm) were present in 233 cases and malformations greater than 3 cm were found in 167 cases. In the multivariate analysis, AVMs greater than 3cm were

more prone to experience new hemorrhagic events (OR=2.5; 95%CI=1.41 to 4.35; $p<0.0001$).

Angiographic analysis revealed 226 (58%) cases with deep venous drainage and 164 (42%) with superficial, using the criteria of Spetzler-Martin grading system¹⁸. Hemorrhagic events occurred more often in AVM with deep venous drainage (OR=2.17; 95%CI=1.03 to 4.55; $p=0.043$), but the presence this characteristic was not a significant factor associated with subsequent risk of hemorrhage in the multivariate analyses.

In the study of arterial feeders, 20 (7%) cases had only deep feeders, 141 (43%) had both deep and superficial feeding vessels and 164 (50%) had exclusive superficial feeders. Follow-up hemorrhagic events were more frequent in the presence of deep feeders (OR=2.17; 95%CI=1.2 to 3.85; $p=0.009$), but at the multivariate analyses this factor failed to be related subsequent risk of bleeding.

From the group of patients analyzed, 38 (10%) had new hemorrhagic events. Univariate analyses demonstrated significant relation with new hemorrhagic events in AVMs greater than 3cm, deep-seated AVMs and those with deep feeders, deep venous drainage, a single draining vein and aneurysms, as presented in Table 1. A correlational analysis (Pearson correlation) was performed between different factors to identify associations between the variables, which may explain the reduction to only a few variables in the final model. For example, there was a significant correlation between size and number of draining veins ($p=0.0001$), deep arterial feeders and deep location ($p=0.04$) and deep location and number of draining veins ($p=0.008$).

Multivariate stepwise analyses demonstrated deep location and large size to be the only independent predictors of future hemorrhage (Table 2). The presence of arterial

aneurysms, deep feeders and a single draining vein were no longer statistically significant predictors in these analyses.

DISCUSSION

The risk factors for hemorrhage from arteriovenous malformations have been a matter for discussion in the neurosurgical literature. When analyzed at initial presentation, these factors reflect only features present in one moment of the AVM's natural history and provide limited information in terms of outcome. Although it seems logical, factors associated with hemorrhagic presentation do not necessarily predict a higher subsequent risk of bleeding.

If one characteristic is more commonly present at initial presentation it does not mean that in the future that patients with that characteristic will be more prone to bleed again⁷. Only analyses of the association of angiographic characteristics with new events during prospective follow-up may answer this question.

We have tested the significance of hemorrhagic presentation in univariate models, and it was not a significant predictor of subsequent bleeding. The literature to date on this has been variable, and probably the best natural history study performed by Ondra, *et al.*,²¹) did not find significance. Thus we did not feel it was warranted to force this variable into the final multivariate model.

The issue of size has been analysed by several authors^{14,15,22,23}. Guidetti, *et al.*,²⁴ found that small AVMs present more frequently with bleeding, but when he followed 24 small AVMs only 3 cases had repeated bleedings. Graf, *et al.*,¹⁵, in a follow up analyses of 71 unruptured AVMs had 14 patients readmitted with episodes of bleeding. The occurrence of hemorrhage in large malformations was 0% at 1 year, 10% at 5 and 34% after ten years and in small AVMs it was 10% at the first year and 52% at the fifth. In this population of unruptured AVMs, however, there were only 12 small AVMs, 33 large and

the size was unknown in 26. In the same report, 134 patients with previously ruptured AVMs were followed and there were 8 (15%) hemorrhages in 51 small malformations, 11 (33%) in 33 large AVMs and 13 (40%) in the group of 50 AVMs with the size unknown. No significant association linking size and risk for hemorrhage was found in this group of patients with previous hemorrhage.

Several previous studies, however, could not demonstrate any association of size and subsequent risk of bleeding^{14,22,23}. Fults, *et al.*,²³ found no risk of hemorrhage related to size, but he examined initial bleeding together with follow up events. Crawford, *et al.*,¹⁴ followed 216 unruptured AVMs and found no relation of size and risk of hemorrhagic events. In this study, bleeding rates were 21% in five years of small and 18% of large AVMs. As discussed by Pollock, *et al.*²⁵, much controversy exists on the role of AVM size in the natural history of the disease. They presented some evidence that small AVMs do not increase the risk of bleeding. This study, however, was composed mainly of small AVMs referred for stereotactic radiosurgery, with only 41 cases greater than 3cm. This fact made it difficult to compare bleeding rates between different sizes. Another recent paper of Mast, *et al.*²⁶ in a group of 281 patients, found no relation to size and hemorrhage in a multivariate model. Unfortunately, hemorrhage at presentation was analyzed together with subsequent hemorrhagic episodes.

In the present series, AVMs with size greater than 3cm determined a higher risk of hemorrhage in the follow up. This goes against the belief that the small sized AVMs are the more hemorrhagic-prone group and that the group of large would have a more “benign” behavior. It also serves to emphasize the distinction that, while small AVMs may tend to present with hemorrhage simply because they are less likely to cause other symptoms (such

as bruit or seizures) than large AVMs, they do not necessarily subsequently behave in a more dangerous manner.

In our centre, and likely almost every centre treating AVMs, there is a higher rate of successful AVM obliteration for small lesions than large ones. This will, by necessity, impact the patients who end up contributing “natural history” data for studies like ours. In other words, if patients with small AVMs arrive at curative treatment more frequently and rapidly than patients with large AVMs, they will contribute less follow-up information. This introduces a potential bias for which there is no easy solution. Purely observational, population-based studies on an unselected group of untreated AVMs, which would address this problem, are not ethical or feasible. In our study, deep lesions were more prone to have hemorrhagic episodes. This has also been supported by others²⁶. Mast, *et al.*²⁶ found deep-seated AVMs to bleed more, but as mentioned, presentation hemorrhages were included in the analyses with follow up events. In a retrospective analyses of a series of 32 patients with arteriovenous malformations of the brainstem and cerebellum at the University of Texas Health Science Center at Dallas, 23 (72%) presented with hemorrhage²⁷. It is interesting in that study the recurrent hemorrhage in 11 cases (34%), separated by intra-hemorrhage intervals of three months to over six years, which support the high risk of subsequent hemorrhage of these deep lesions.

Temporal locations of an AVM was concluded to be a risk factor for bleeding by Crawford, *et al.*,¹⁴ in a large series of 216 non-treated cases. The depth of the malformation was not a significant factor in the same study, but deep-seated AVMs were only 7% of the total group. Also analyzing the natural history for subsequent risk of hemorrhage, other studies could not demonstrate a relationship between location and increased tendency to

bleed^{22,28}. Brown, *et al.*,²² found no specific location to be at risk for follow up bleeding. They reported 31 hemorrhages in 168 followed patients, but there were only 18 malformations that would have been considered deep by our criteria.

The association of exclusive deep venous drainage with hemorrhagic risk has been also stressed in the previously mentioned series^{9,25}. Marks, *et al.*¹² retrospectively studied 65 patients and in a multivariate discriminative analyses found deep venous drainage, intranidal aneurysm and periventricular or ventricular location as positive predictors of hemorrhage and angiomatous changes as negative. The interpretation of these data has to be cautious because the figures presented as subsequent risk could be overestimated due to the fact that hemorrhages at presentation were added into the analysis.

Miyasaka, *et al.*⁹ in a retrospective analyses of 108 patients found a single draining vein, impaired venous drainage and deep venous drainage to be associated with increased risk of bleeding, but further multivariate analyses are necessary to discriminate these factors. When Brown, *et al.*²² looked at the risk of subsequent hemorrhage, no association could be found with deep or superficial venous drainage.

Some studies^{10,12,19} analyzing venous ectasia did not demonstrate any association with hemorrhage, but those were descriptive reports and did not have follow up analyses. In the follow up group we failed to demonstrate that this characteristic is an important factor to be considered in the risk of new hemorrhagic events.

Studies of brain AVM's clinical behavior, such as the report of Brown, *et al.*²², could not demonstrate a relationship between arterial feeders and increased risk of bleeding, as also determined in the present report.

The relation between venous stenosis and bleeding due to AVM rupture was theoretically studied by Hademenos, *et al.*²⁹ with special relation to high-flow draining veins. As previously mentioned, Miyasaka *et al.*⁹ stated the importance on the venous impairment for risk of bleeding. However, careful interpretation is necessary, considering the other dependent angioarchitectural factors present at the initial manifestation of the AVM. In a crude analyses venous stenosis was reported as a significant factor for initial AVM bleeding in a small subset of young females in the third decade¹⁹. The report of Turjman, *et al.*¹⁰ utilized selective investigation in all of the 100 patients and found no association of that with initial bleeding. With the statistical model of multivariate analyses it was not considered a factor for hemorrhage in the present study.

Intranidal aneurysms were reported to be significantly associated with hemorrhage at presentation^{10,12,30}. The role of this characteristic in the natural history of bleeding, however, is still questioned²⁵. Pollock, *et al.*²⁵ could not find this relation in a series of 313 patients who underwent diagnostic angiography for stereotactic radiosurgery planning. As they stated, the identification of aneurysms in non-suprselective angiography is difficult, and that has also been mentioned by other authors^{10,31}. These aneurysms are not common findings in reported series and it is questionable the practical use of such indicators in the whole population of AVM patients, especially considering that not all patients undergo suprselective angiography. In the same set of patients as the present study, Redekop *et al.*²⁰, found a 9.8%/year incidence of bleeding in non-treated patients with intranidal aneurysms. Only 13 patients with this feature were followed so definitive conclusions of the relation between this feature and new bleeds cannot be drawn.

In other series, the risk of intracranial hemorrhage among patients with a coexisting saccular aneurysm and unruptured AVM was reported to be 7% per year at 5 years following diagnosis, compared to 1.7% per year for the group of patients with AVM alone³². At the same study aneurysms typically are located on the feeding vessel of AVMs and this finding has also been reported by others³³. We did not find a sufficient number of cases to state that the presence of aneurysms in any location was statistically significantly associated with subsequent risk of hemorrhage, but this feature was a common finding in the population of patients employed in this study, as described by Redekop *et al*²⁰.

Although there were no patient-years of follow-up contributed after curative treatment, patients with AVMs partially treated did contribute to this study after their treatment. Thus patients who had surgery (after which angiography is routinely done at our centre to document cure), curative embolization or stereotactic radiosurgery leading to obliteration were censored at the time of cure. We agree that this could potentially introduce a bias, for example if partial treatment selectively and differentially affected one of the variables being tested, such as aneurysms. However, the authors consider it reasonable to include post-treatment but pre-cure time to increase the total follow-up because to date there is no compelling evidence in the literature that partial therapy affects the rate of hemorrhage from an AVM.

CONCLUSIONS:

In this prospective cohort of patients with AVM, large size and the deep location in the brain were the most important and significant factors associated with higher risk for future hemorrhagic events. These are different factors than those found to be associated with initial hemorrhagic presentation in the same patient population. This finding stresses the importance of distinguishing between presentation and natural history when making therapeutic decisions, since the two do not necessarily coincide.

REFERENCES

1. Tonnis W, Schiefer W, Walter W. Signs and symptoms of supratentorial arteriovenous aneurysms. *J Neurosurgery*. 15:471-480, 1958.
2. Mackenzie I. The clinical presentation of the cerebral angioma. A review of 50 cases. *Brain* 76:184-214, 1953.
3. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: Section VI - Arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 25:467-490, 1966.
4. Langer DJ, Lasner TM, Hurst RW, Flamm ES, Zager EL, King JTJ. Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1998;42:481-489.
5. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, Stein BM. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994;34:801-808.
6. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmermann RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;76:918-923.
7. Duong DH, Young WL, Vang MC, Sciacca RR, Mast H, Koennecke H, Hartmann A, Joshi S, Mohr JP, Pile-Spellman J. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 1998.29:1167-1176.
8. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime costs of stroke in the United States. *Stroke*. 1996;27:1459-1466.
9. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;76:239-243.
10. Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiller. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery*. 1995;37:856-860.
11. Ostfeld A. A review of stroke epidemiology. *Epidem Review*. 1980;2:136-152.
12. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Chang PJ. Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology*. 1990;176:807-813.

13. Albert P, Salgado H, Polaina M, Trujillo F, deLeon P, Durand F. A study on the venous drainage of 150 cerebral arteriovenous malformations as related to hemorrhagic risks and size of the lesion. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;103:30-34.
14. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1986;49:1-10.
15. Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983;58:331-337.
16. Gentili F, Schwartz M, terBrugge K, Wallace MC, Willinsky R, Young C. A multidisciplinary approach to the treatment of brain vascular malformations. Advances and Technical Standards in *Neurosurgery*. 1992;19:179-207.
17. Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery a Section of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons; Section of Stroke and the Section of Interventional Neurology of the American Academy of Neurology. Reporting Terminology for Brain Arteriovenous Malformation Clinical and Radiographic Features for use in Clinical Trials. *Stroke*. 2001;32:1430.
18. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65:476-483.
19. Willinsky R, Lasjaunias P, terBrugge K, Pruvost P. Malformations arterio-veineuses cerebrales; Analyse de l'angio-architecture chez des patients ayant presente un accident hemorragique. *J Neuroradiol*. 1988;15:225-237.
20. Redekop G, terBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurgery*. 1998;89:539-546.
21. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24 year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990;73:387-391
22. Brown RD, Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, Maciunas RJ. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1988;68:352-357.
23. Fults D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: A clinical study. *Neurosurgery*. 1984;15:658-662.

24. Guidetti B, Delitala A. Intracranial arteriovenous malformations: Conservative and surgical treatment. *J Neurosurg.* 1980;53:149-152.
25. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD Bissonette DJ. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke.* 1996;27:1-6.
26. Mast H, Young WL, Koennecke H, Sciacca RR, Osipov ^a Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet.* 1997;350:1065-1068.
27. Batjer H, Samson D. Arteriovenous malformations of the posterior fossa: clinical presentation, diagnostic evaluation and surgical treatment. *Neurosurg Rev.* 1986;9:287-296.
28. Forster DM, Steiner L, Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain: A long-term clinical study. *J Neurosurg.* 1972;37:562-570.
29. Hademenos GJ, Massoud TF. Risk of intracranial arteriovenous malformation rupture due to venous drainage impairment: A theoretical analysis. *Stroke.* 1996;27:1072-1083.
30. Debrun GM, Aletich V, Ausman JI, Charbel F, Dujovny M. Embolization of the nidus of brain arteriovenous malformations with n-butyl cyanoacrylate. *Neurosurgery.* 1997;40:112-121.
31. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Snipes J. Intranidal aneurysms in cerebral arteriovenous malformations: evaluation and endovascular treatment. *Radiology.* 1992;183:355-360.
32. Brown RD, Wiebers DO, Forbes GS. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: Frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg.* 1990;73:859-863.
33. Okamoto S, Handa H, Hashimoto N. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. *Surg Neurol.* 1984;22:335-340.

Table 1 – Univariate analyses of AVM characteristics

Variable	OR	95%CI	p value
Deep location	3.04	1.53 – 6.06	0.002
Large(>3cm)	2.13	1.23 – 3.57	0.007
Deep feeders	2.17	1.2 – 3.85	0.009
Deep venous drainage	2.17	1.03 – 4.55	0.043
Venous ectasias	1.87	0.61 – 5.72	0.444
Presence of aneurysm	1.79	0.58 – 5.56	0.0005
Single draining vein	1.61	1.05 – 2.5	0.029
Venous stenosis	1.54	0.51 – 4.76	0.315
Previous hemorrhage	0.81	0.41 – 1.59	0.44

Table 2 - Final Models with multivariate analyses with significant factors associated with new hemorrhagic events.

Feature	OR	95%CI	p value
Deep location	5.56	2.63 12.5	<0.0001
Large size (>3cm)	2.5	1.41 4.35	<0.0001

**AS MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS GRANDES E
PROFUNDAS ESTÃO ASSOCIADAS COM RISCO AUMENTADO DE
HEMORRAGIA**

**Phillip J. Porter(2), Marco A. Stefani(2,4), Karel G. terBrugge(1,3), Walter
Montanera(1,3), Robert A. Willinsky(1,3), M. Christopher Wallace(1,2).**

1. Grupo de estudo de Malformações Vasculares cerebrais da Universidade de

Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.

2. Departamento de Cirurgia (Neurocirurgia) – Universidade de Toronto, Toronto,

Ontario, Canadá.

3. Departamento de Radiologia (Neuroradiologia) – Universidade de Toronto,

Toronto, Ontario, Canadá.

4. Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto

Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Endereço para correspondência: M.C.Wallace

Division of Neurosurgery, The Toronto Hospital, University of Toronto, 399 Bathurst

Street, suite 2-247, Toronto, Ontario, Canada

Telephone: (416) 603-5428

FAX: (416) 603-5298

e-mail: chris.wallace@uhn.on.ca

Palavras-chave: malformação arteriovenosa, história natural, hemorragia cerebral,

angiografia cerebral

RESUMO

Objeto: As relações entre características das malformações arteriovenosas cerebrais (MAV) como o tamanho, localização e a angioarquitetura com o risco subsequente de hemorragia podem ser úteis para previsão do comportamento das MAV e podem guiar estratégias de tratamento.

Métodos: Nós analisamos prospectivamente 390 pacientes com MAV cerebrais no Grupo de Estudo de Malformações Vasculares cerebrais da Universidade de Toronto. A localização, o tamanho, detalhes da angioarquitetura, suprimento sanguíneo e a forma de apresentação clínica foram anotados no início do seguimento. Quarenta e seis pacientes tiveram sangramento devido à MAV em um seguimento de 1205 paciente/anos (média de 3,1 anos/paciente). Na análise ajustada para as múltiplas características da MAV, malformações grandes sangraram mais frequentemente que lesões pequenas (OR=2,5; 95%CI=1,41 a 4,35; $p<0.0001$) e MAV profundas tiveram mais sangramentos no seguimento que as superficiais (OR=5,56; 95%CI=2,63 a 12,5; $p<0.0001$).

Conclusões: As MAV profundas e as grandes foram significativamente mais predispostas a eventos hemorrágicos no seguimento.

INTRODUÇÃO

A procura por fatores preditivos do curso clínico de MAV remonta os primeiros relatos da doença¹⁻³. Muitos fatores relacionados à história natural das MAV têm sido descritos, incluindo aspectos clínicos como pressão arterial sistêmica⁴ e medidas dinâmicas fisiológicas como a pressão dentro do nicho da MAV^{5,6}. Outras características baseadas em imagens das MAV, como o tamanho e a localização também tem sido estudadas⁷. De forma especial existem os aspectos angiográficos da angioarquitetura da MAV, que tem sido associados com eventos iniciais hemorrágicos^{4,8-12}. Muitos relatos, incluindo séries recentes^{6,7,13} afirmaram que estes fatores observados na apresentação inicial podem ser usados para prever o risco de futuros sangramentos. O exemplo mais frequentemente relatado por vários autores¹⁴⁻¹⁶ e mais recentemente por Langer, *et al.*,⁴ é de que MAV pequenas tem risco aumentado de sangramento. Estes estudos, entretanto, não fazem a distinção entre os fatores presentes no sangramento inicial com o risco prospectivo de hemorragia visto em pacientes com MAV. O cenário ideal seria o seguimento prospectivo de MAV sem tratamento, sabendo da sua angioarquitetura e registrando os novos eventos ocorridos a partir da apresentação clínica inicial. Isto é difícil porque não é aceitável deixar MAV curáveis sem tratamento.

Este estudo foi baseado numa série de 390 pacientes arrolados no grupo de estudo de malformações vasculares cerebrais da Universidade de Toronto, à procura de associações entre características angiográficas e o risco de eventos hemorrágicos.

MATERIAL E MÉTODOS

O Grupo de Estudo de Malformações Arteriovenosas Cerebrais da Universidade de Toronto tem arrolado pacientes com MAV cerebrais desde 1989. Estes pacientes forma prospectivamente acompanhados por um time multidisciplinar de neurocirurgiões neuroradiologistas e radioterapeutas usando uma metodologia diagnóstica e terapêutica previamente descrita em outro relato¹⁷.

As características angiográficas presentes no momento do diagnóstico da MAV tais como o tamanho, a localização, aferentes arteriais, a drenagem venosa e a presença de aneurismas foram anotadas.

O tamanho foi classificado de acordo com o critério de Spetzler-Martin¹⁸ em pequenas (menores do que 3cm) , médio (mais que 3cm e menores que 6cm) e grandes (mais do que 6cm). Os grupos médio e grande foram fundidos para formar o grupo “grande”, usado na análise estatística final. As localizações foram agrupadas em regiões frontal, temporal, parietal, occipital, do corpo caloso, dos núcleos da base, da ínsula, do tronco cerebral e do cerebelo. As localizações também foram agrupada em profunda (gânglios da base, corpo caloso, tálamo e cerebelo) e superficial (todas as outras localizações).

A nutrição arterial foi classificada pela presença de aporte arterial exclusivamente profundo, exclusivamente superficial ou com a presença de ambos. O grupo superficial incluiu ramos corticais das artérias cerebrais anterior, média e posterior. O profundo incluiu ramos perfurantes, artérias coroidéias e artérias da fossa posterior.

A drenagem venosa foi caracterizada como profunda ou superficial, de acordo com a classificação de Spetzler-Martin¹⁸. O número de veias de drenagem também foi

classificada considerando três grupos: veia única, duas veias ou mais do que duas veias de drenagem. A anatomia venosa também foi descrita com respeito à presença ou ausência de ectasias (dilatações anormais) e obstruções à da luz do vaso maiores que 50% (estenoses)^{10,12,19}. A presença de aneurismas arteriais foi notada, bem como as suas localizações, classificados em pré-nidais, intra-nidais ou de locais remotos, como previamente descrito²⁰.

Os pacientes foram arrolados no grupo de pacientes prospectivamente acompanhados na clínica de MAV do Hospital de Toronto. Todas as visitas e novos testes de imagem foram registrados no prontuário do paciente.

Nós empregamos técnicas de análise de sobrevivência para estudar a história natural do sangramento das MAV. Fatores significativos ($p < 0.05$) foram escolhidos de uma análise univariada para construir modelos multivariados usando a regressão de Cox.

RESULTADOS

O grupo foi composto por 390 pacientes com MAV cerebrais, com idade média de 31,4 anos na época da apresentação da doença. Nós conseguimos um seguimento de 97% com um total de 1205 pacientes-ano, média de 3,1 ano/paciente. Havia 218 (55,9%) homens e 172 (44,1%) mulheres. A apresentação hemorrágica prévia ocorreu em 146 (37,4%) pacientes e não foi associada com risco aumentado de hemorragia (OR=0,81; 95%CI=0,41 a 1,59; p=0.44) comparada com outras formas de manifestação clínica inicial.

O grupo de MAV profundas era composto de 44 com localização no tálamo, 26 no cerebelo, 12 no corpo caloso e 9 no tronco cerebral. O grupo superficial era composto de 96 MAV no lobo frontal, 78 no lobo temporal, 75 no lobo parietal, 37 no lobo occipital e 13 na ínsula. Nenhuma localização específica foi mais frequentemente associada com risco aumentado de hemorragia. As MAV profundas tiveram um risco maior de hemorragia subsequente (p<0.009), confirmadas pela análise multivariada (p<0001).

Pequenas MAV (<3cm) estavam presentes em 233 casos e malformações maiores que 3 cm foram encontradas em 167 casos. Na análise multivariada, MAV maiores que 3cm foram mais suscetíveis a novos eventos hemorrágicos (p<0.0001).

A análise das angiografias revelou 226 (58%) casos com drenagem venosa profunda e 164 (42%) com superficial, utilizando-se os critérios de Spetzler e Martin¹⁸ (OR=2,17; 95%CI=1,03 a 4,55; p=0.043) A presença de drenagem venosa profunda não foi um fator significativo associado com risco subsequente de hemorragia na análise multivariada.

No estudo de aferentes arteriais, 20 (7%) casos tinham somente aferentes profundos, 141 (43%) tinham ambos superficiais e profundos e 164 (50%) tinham somente aferentes

superficiais (OR=2,17; 95%CI=1,2 a 3,85; p=0.009) . Na análise multivariada, este fator não foi relacionado a risco de hemorragia subsequente.

Do grupo de pacientes analisados, 38 tiveram novos eventos hemorrágicos. A análise univariada revelou uma relação significativa com novos eventos hemorrágicos em MAV maiores que 3cm, presença de aferentes profundos, presença de veia de drenagem única e localização profunda, como apresentado na Tabela 1. Uma análise correlacional (correlação de Pearson) foi feita entre os diferentes fatores para identificar associações entre as variáveis, que pudessem explicar a redução a somente poucos no modelo final. Por exemplo, havia uma correlação significativa entre tamanho e número de veias de drenagem (p=0.0001), aferentes arteriais profundos e localização profunda (p=0.04) e localização profunda com número de veias de drenagem (p=0.008).

A análise multivariada demonstrou que a localização profunda e o tamanho grande foram os únicos fatores independentes preditivos de futuras hemorragias (Tabela 2). A presença de aneurismas, aferentes arteriais exclusivamente profundos e a presença de uma única veia de drenagem não permaneceram estatisticamente significativos após análise.

DISCUSSÃO

Os fatores de risco para hemorragia por malformações arteriovenosas tem sido matéria para discussão na literatura neurocirúrgica. Quando analisados na apresentação inicial, estes fatores refletem apenas um momento da história natural das MAV e dão poucas informações em termos de evolução clínica.

Se uma característica é mais frequentemente detectável na apresentação inicial isto não significa que no futuro aquele paciente terá mais chance de sangrar novamente, como afirmado recentemente por Duong, *et al.*⁷. Somente a análise de novos eventos nestes pacientes com as características angiográficas referidas pode responder esta questão.

Os aspectos relacionados ao tamanho da MAV têm sido analisados por vários autores na literatura^{15,16,21,22}. Guidetti, *et al.*,²³ encontraram MAV pequenas apresentando-se mais frequentemente com sangramento, mas quando acompanharam 24 MAV pequenas, apenas 3 casos tiveram novos sangramentos. Graf, *et al.*,¹⁶, em uma análise do seguimento de 71 MAV sem sangramento prévio tiveram 14 pacientes readmitidos com episódios de sangramento. A ocorrência de hemorragia em malformações grandes foi de 0% em 1 ano, 10% em 5 e 34% após dez anos e em MAV pequenas foi de 10% no primeiro ano e 52% no quinto. Nesta população, entretanto, somente haviam 12 MAV pequenas, 33 grandes e o tamanho não era conhecido em 26. No mesmo relato, 134 pacientes com MAV previamente rotas foram acompanhados e ocorreram 8 (15%) hemorragias em 52 malformações, 11 (33%) em 33 grandes e 13 (40%) no grupo de 32 com o tamanho desconhecido. Nenhuma associação ligando tamanho com risco de hemorragia foi encontrada neste grupo de pacientes com hemorragia prévia.

Vários relatos prévios, entretanto, não puderam demonstrar qualquer associação do tamanho com risco subsequente de sangramento^{15,21,22}. Fults, *et al.*,²² não encontraram risco de hemorragia relacionado ao tamanho, mas eles examinaram o sangramento inicial junto com eventos do seguimento. Crawford *et al.*⁵⁶ acompanharam 216 MAV sem sangramento prévio e encontraram taxas de sangramento de 21% em 5 anos para MAV pequenas e 18% para grandes, o que não foi significativamente diferente.

Como discutido por Pollock, *et al.*,(1996)²⁴, muita controvérsia existe quanto ao papel do tamanho da MAV na história natural da doença. Estes autores apresentaram algumas evidências de que pequenas MAV não tem risco aumentado de sangramento. Este estudo, entretanto, foi composto predominantemente por MAV pequenas referendadas a um serviço de radiocirurgia estereotáxica, com apenas 41 casos com MAV maiores que 3cm. Este fato tornou difícil a comparação das taxas de sangramento entre os diferentes tamanhos. Em outro trabalho recente de Mast, *et al.*,(1997)²⁵, em um grupo de 281 pacientes não foi encontrada relação entre o tamanho e hemorragia num modelo multivariado. Infelizmente a hemorragia na apresentação foi analisada junto com os episódios hemorrágicos subsequentes.

No presente estudo, as MAV maiores de 3 cm do presente estudo tiveram significativamente uma maior incidência de hemorragia no seguimento. Este fato vai contra a crença de que as MAV pequenas são mais propensas à hemorragia e que o grupo de MAV grandes teria um comportamento mais “benigno”.

Em nosso estudo, lesões profundas foram mais inclinadas a episódios de hemorragia. Estes achados também foram sustentados por outros autores²⁵. Mast, *et al.*,(1997)²⁵ acharam um risco maior de sangramento em MAV profundamente situadas,

mas como mencionado previamente, hemorragias iniciais foram computadas junto com os episódios que ocorreram no seguimento. . Numa análise retrospectiva de uma série de 32 pacientes com MAV localizadas no tronco cerebral e cerebelo na Universidade do Texas, em Dallas, 23 (72%) apresentaram-se com hemorragia²⁶. É interessante neste estudo que a taxa de reincidência de hemorragia foi de 11 casos (34%), separadas por intervalos de 3 meses a seis anos, o que revela o alto risco de hemorragia destas lesões profundas.

A presença de MAV nos lobos temporal e occipital foi apontada como fator de risco para sangramento inicial e na história natural por Crawford, *et al.*,¹⁵ em uma série grande de 216 casos não tratados. A profundidade das MAV não teve papel significativo como fator de risco à hemorragia, porém as MAV profundas correspondiam a apenas 7% do grupo total. Também analisando a história natural para riscos de eventos hemorrágicos, outros estudos não puderam demonstrar relações entre localização e tendência aumentada ao sangramento^{21,27}. Brown, *et al.*,²¹ não encontraram nenhuma localização específica como sendo de risco para hemorragia no seguimento. Eles relataram 31 hemorragias em 168 pacientes acompanhados, mas somente haviam 18 MAV que seriam consideradas profundas em nosso estudo.

A associação da drenagem venosa profunda exclusiva com risco de hemorragia também foi assinalada nas séries previamente descritas^{9,24}. Marks, *et al.*¹², estudaram retrospectivamente 65 pacientes com uma técnica estatística apropriada para múltiplas variáveis, encontrando a associação de risco aumentado de hemorragia nos casos com drenagem venosa profunda, aneurisma intranidal e localização periventricular ou ventricular. As conclusões destes estudos devem ser cuidadosamente interpretadas, pois os

resultados atribuíveis a risco subsequente poderiam ser exagerados pelo fato que as hemorragias iniciais foram adicionadas à análise.

Miyasaka, *et al.*⁹, em uma análise retrospectiva de 108 pacientes encontraram associação entre a drenagem venosa profunda, obstrução da drenagem venosa e a presença de veia de drenagem única como fatores associados a risco aumentado de sangramento, mas análises multivariadas adicionais são necessárias para distinguir esses fatores. Quando Brown, *et al.*,²¹ verificou o risco para reincidência de hemorragia, nenhuma associação foi significativa em relação à drenagem venosa.

Alguns estudos^{10,12,19} analisaram as ectasias venosa e não demonstraram qualquer associação desta variável com hemorragia, mas estas séries de casos não estudaram o seguimento dos pacientes. No grupo de pacientes acompanhados nós não encontramos que esta característica fosse importante para novos eventos hemorrágicos.

Estudos de história natural como o de Brown, *et al.*,²¹ não puderam demonstrar relações entre aferentes arteriais e risco aumentado de sangramento, o que também foi determinado no presente relato.

A relação entre estenose venosa e sangramento devido a MAV foi teorizada por Hademenos, *et al.*²⁸, com especial relação às veias de drenagem de alto fluxo. Como previamente mencionado, Miyasaka, *et al.*⁹, frisaram a influência da dificuldade de drenagem venosa no risco de hemorragia. Entretanto, uma interpretação cuidadosa é necessária, considerando outros fatores da angioarquitetura relacionados. Em uma análise simplificada este fator foi relatado como significativo para risco de hemorragia em um pequeno subgrupo de mulheres na terceira década de vida¹⁹. O relato de Turjman, *et al.*¹⁰, utilizou cateterismo seletivo para investigação em todos os 100 pacientes e não encontrou

associação deste fator com sangramento inicial. Após a análise multivariada, esta característica também não foi significativa no presente estudo.

Os aneurismas intranidais foram significativamente associados com hemorragia na apresentação clínica^{10,12,29}. O papel desta característica na história natural de sangramento, entretanto, é ainda questionável²⁴. Pollock, *et al.*²⁴, não conseguiram encontrar esta relação em uma série de 313 pacientes que foram submetidas a angiografia diagnóstica durante o planejamento de tratamento radioterápico. Como eles afirmaram, a identificação de aneurismas em angiografias convencionais é difícil, o que também foi mencionado por outros autores^{10,30}. Estes aneurismas não são achados comuns nas séries relatadas e é questionável o uso prático deste tipo de indicador na população geral de pacientes com MAV, especialmente se for considerado que nem todos os pacientes são submetidos a este exame. Na mesma base de dados do presente estudo, Redekop, *et al.*²⁰, encontrou uma incidência de sangramento de 9.8%/ano em pacientes com aneurismas intranidais e MAV não tratados. Somente 13 pacientes com este achado foram acompanhados, de forma que não podem ser tiradas conclusões definitivas sobre a relação desta característica com o risco de sangramento.

Em outra série, a taxa hemorragia em pacientes portadores de MAV e aneurismas associados foi relatada como sendo 7% ao ano, comparado com 1,7% ao ano em pacientes com MAV apenas³¹. No mesmo estudo os aneurismas tipicamente localizavam-se nos vasos nutridores da MAV e este achado também foi relatado por outros autores³². Nós não encontramos um número suficiente de casos para afirmar que a presença de aneurismas em qualquer localização foi significativamente associado com risco subsequente de

hemorragia, mas este foi um achado comum na população de pacientes empregada neste estudo, como descrito por Redekop *et al*²⁰.

CONCLUSÕES:

Nesta coorte de pacientes com MAV prospectivamente acompanhado o tamanho grande da malformação e a localização profunda no encéfalo foram os fatores mais importantes e significativos associados com risco aumentado de eventos hemorrágicos. Estes fatores devem ser levados em conta nas decisões clínicas em pacientes com MAV.

AGRADECIMENTOS

Apoio para este trabalho foi recebido pela Fundação Baxter et Alma Ricard Chair in Cerebrovascular Neurosurgery, da Universidade de Toronto. Gostaríamos de agradecer o curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, especialmente aos professores Bruce B. Duncan e Lígia B. Coutinho.

Tabela 1 – Análise univariada das características das MAV

Variável	OR	IC 95%	valor p
Localização profunda	3.04	1.53 6.06	0.002
Grande(>3cm)	2.13	1.23 3.57	0.007
Aferentes profundos	2.17	1.2 3.85	0.009
Drenagem venosa profunda	2.17	1.03 4.55	0.043
Ectasia venosa	1.87	0.61 5.72	0.444
Presença de aneurismas	1.79	0.58 5.56	0.0005
Drenagem venosa única	1.61	1.05 2.5	0.029
Estenose venosa	1.54	0.51 4.76	0.315
Hemorragia prévia	0.81	0.41 1.59	0.44

Table 2 – Modelos finais com análise multivariável de fatores significantes associados com novos eventos hemorrágicos.

Característica	OR	IC 95%		valor p
Localização profunda	5.56	2.63	12.5	<0.0001
Tamanho grande (>3cm)	2.5	1.41	4.35	<0.0001

7. ANEXOS

ANEXO I - FORMULÁRIO PADRÃO PARA ENTREVISTA INICIAL

ANEXO II - FORMULÁRIO PADRÃO PARA TRATAMENTO

ANEXO III - FORMULÁRIO PADRÃO PARA SEGUIMENTO