



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Vasco Saul De Faria Nunes

VARIAÇÕES ANATÓMICAS DA CIRCULAÇÃO
ARTERIAL CEREBRAL AVALIADAS POR
ANGIORRESSONÂNCIA NA REGIÃO
AUTÓNOMA DA MADEIRA.

Dissertação no âmbito do Mestrado de Neurociências Molecular e de Translação orientada pela Professora Doutora Maria Isabel Jacinto Santana e co-orientação do Dr. Jose Marote Franco e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2022.
Faculdade de Medicina
da Universidade de Coimbra

VARIAÇÕES ANATÓMICAS DA CIRCULAÇÃO ARTERIAL CEREBRAL AVALIADAS POR ANGIORRESSONÂNCIA NA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA.

Vasco Saul De Faria Nunes

Dissertação sob orientação da Professora Doutora Maria Isabel Jacinto Santana e co-orientação do Dr. José Marote Franco, para obtenção do grau de Mestre em Neurociências Molecular e de Translação pela Universidade de Coimbra.

Outubro de 2022



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Lista de acrónimos.....	iv
Introdução.....	5
Considerações anatómicas e funcionais.....	5
Variações anatómicas do Polígono de Willis.....	7
Descrição da terminologia das variantes anatómicas do CAC ou PW.....	10
Angiorresonância Cerebral e estudo de doença neurológica	12
Objetivos.....	14
Métodos.....	15
Desenho de estudo e amostra.....	15
Variáveis.....	16
Aspetos éticos e deontológicos.....	17
Resultados.....	18
Discussão.....	31
Limitações.....	34
Conclusões.....	35
Referências bibliográficas.....	37

Agradecimentos

Concordo com a frase do célebre pensador francês Jean de La Bruyere: “Un seul excès est recommandé au monde: l'excès de gratitude» ou traduzindo para o português: apenas um excesso é recomendado no mundo: o excesso de gratidão; é quase tradição este exerto inicial na maioria das dissertações universitárias agradecendo às pessoas que colaboraram na finalização de um trabalho de investigação. Naturalmente começaria por agradecer a Deus, aos meus progenitores, familiares próximos e aos formadores que durante o meu percurso vital moldaram o meu desenvolvimento humano, profissional e académico, mas particularmente queria agradecer à Professora Doutora Ana Cristina Rego e aos professores e colegas do Mestrado de Neurociências Molecular e de Translação; à Professora Doutora Isabel Santana e ao Dr. José Marote Franco, pelas suas valiosas orientações na realização deste trabalho de investigação; ao pessoal médico, técnico, administrativo da Unidade de Neurorradiologia do Hospital Nélio Mendonça do Funchal, assim como da Unidade de Investigação do mencionado centro hospitalar. Nestes 2 anos de mestrado, tenho sido estudante da Universidade de Coimbra, mas como dizia na carta de boas-vindas que recebi quando iniciei este mestrado em 2020: “Uma vez UC, para sempre UC”, portanto sinto-me muito grato de começar a pertencer com perpetuidade a esta honorável instituição, a mais antiga universidade portuguesa.

Resumo

O círculo arterial cerebral (CAC) é responsável pelo fornecimento de sangue oxigenado ao encéfalo e representa a principal anastomose vascular cerebral. As variações do CAC diferem da configuração clássica descrita por Willis em 1664, e são classificadas em vasos ausentes, hipoplásicos, acessórios, fusões, origem anômala e fenestrações; estão potencialmente associadas a condições patológicas: incidência aumentada de aneurismas e malformações do sistema nervoso, predisposição a doença vascular cerebral, complicações durante procedimentos neurocirúrgicos e endovasculares e, eventualmente, a cefaleias tipo enxaqueca ou distúrbios psiquiátricos. Objetivo principal: Descrição das variações anatómicas do CAC em adultos ≥ 18 anos, avaliadas por angiorressonância na Região Autónoma de Madeira. Métodos: estudo observacional, retrospectivo, transversal, de acordo com uma amostragem aleatória não intencional, com o intuito de analisar 197 casos de imagens de ressonância magnética de vasos arteriais intracranianos, obtidos pela técnica time-of-flight (TOF), durante o período 2016-2020, no Hospital “Nélio Mendonça” (Funchal). Resultados: do total dos casos examinados ($n=197$), 56,35 % correspondiam a CAC clássicos ($n=111$) e os restantes 43,65% ($n=86$) a CAC não clássicos; a maioria dos participantes eram do sexo feminino correspondendo a 59,39% ($n=117$) e em relação aos CAC não clássicos, 53,49% ($n=46$), eram também mulheres. O intervalo etário dos CAC clássicos foi entre 18 a 87 anos, com média de 51.28, mediana 54 e modo 58. O intervalo etário dos CAC não clássicos foi entre 18 e 85 anos, com uma média 54.22; mediana 56.5 e modo 48. Dentro dos CAC não clássicos, as variantes do CAC existiam como alteração única ($n=64$) em 74,42% e como alteração combinada (2 ou mais variantes em um participante) nos restantes 25,58% ($n=22$). Quanto ao tipo de variantes do CAC, a anomalia mais frequente foi a hipoplasia com 34,21% ($n=39$) e a agenesia ou ausência de vasos em 33,33% ($n=38$), seguido pela origem fetal ($n=26$) com 22,81%; a fusão e duplicação, ambas com 4,38% ($n=5$) e a fenestração ($n=1$) com 0,88% do total das variantes. Em relação à localização anatómica das variantes, os troncos arteriais predominantemente afetados pertenciam ao território da circulação posterior com 65,79% ($n=75$) e o restante 34,21% ($n=39$) ao território da circulação anterior, sendo o tronco arterial mais afetado a artéria comunicante posterior (AcomP) em 41,22% de casos ($n= 47$), seguido pela artéria cerebral anterior (ACA) com 31,58% de casos ($n=36$), a artéria cerebral posterior (ACP) com 23,68% ($n=27$), a artéria comunicante anterior (AcomA) com 2,63% ($n=3$) e o tronco basilar com 0,88% ($n=1$). Os aneurismas, foram encontrados maioritariamente no território da circulação anterior ($n=19$) representando 65,52% e o restante 34,48% no território da circulação posterior ($n=10$). Os aneurismas encontrados (em ambos os territórios) estavam associados maioritariamente aos CAC não clássicos em 62,07% ($n=18$). As malformações arteriovenosas (MAV) também estiveram associadas predominantemente às mencionadas variantes ou configuração não clássica (60%). Em relação aos acidentes vasculares cerebrais (AVCs), estavam mais frequentemente associados a CAC Clássicos ($n=46$) representando 54,76% dos casos. No presente estudo, não foi evidente correlação estatisticamente significativa entre o tipo de configuração do PW e o sexo, AVC, MAV ou sintomas neuropsiquiátricos ($p>0.05$); existia correlação estatisticamente significativa de associação de aneurismas com variantes do CAC ($p: 0.0303$); dos casos de epilepsia, também estiveram associados predominantemente a PW não clássico (85,71%), com ($p: 0.0223$).

Palavras chave: variações anatómicas, círculo arterial cerebral, angiorressonância, anastomose, aneurismas.

Abstract

The *circulus arteriosus cerebri* (CAC) distributes oxygenated blood to encephalic tissues and it represents the largest and the main brain vascular anastomosis. Variations of the CAC differs from the classical configuration described by Willis in 1664, and they are classified into: absent vessels, hypoplastic, accessories, fusions, anomalous origin and fenestrations, and are potentially associated with pathological conditions: increased incidence of aneurysms and malformations of the nervous system, predisposition to cerebrovascular disease, complications related to neurosurgical and endovascular procedures and eventually migraine-type headaches and psychiatric disorders. Main objective: description of anatomical variants of the CAC in adults ≥ 18 years old, evaluated by Angioresonance in the Autonomous Region of Madeira. Methods: Observational, retrospective and cross-sectional, according to a non-probability sampling, in order to analyze 197 cases of magnetic resonance angiography images of intracranial arterial vessels, obtained by the time-of-flight (TOF) technique, during the period 2016-2020, at the Hospital "Nélio Mendonça" (Funchal). Results: of the total number of cases examined (n=197), 56.35% corresponded to classic CAC (n=111) and the remaining 43.65% (n=86) to non-classical CAC; most participants were female corresponding to 59.39% (n=117); in relation to non-classical CAC, 53.49% (n=46) were women. The age range of classic CACs was between 18 and 87 years, with an average of 51.28, median 54 and mode 58. The age range of non-classical CACs was between 18 and 85 years, with an average of 54.22; median 56.5 and mode 48. Within non-classical CAC, variants occurred as a single change in 74.42% (n=64) and as a combined change (2 or more variants in one participant) in the remaining 25,58 % (n=22). Regarding the type of CAC variants, the most frequent anomaly was hypoplasia with 34.21% (n=39) and agenesis or absence of vessels with 33.33% (n=38), followed by fetal origin (n=26) with 22.81%; fusion and duplication both with 4.38% (n=5) and fenestration (n=1) with 0.88% of the total of variants. Regarding the anatomical location of the variants, the arterial trunks predominantly affected belonged to the territory of the posterior circulation with 65.79% (n=75) and the remaining 34.21% in the territory of the anterior circulation (n=39), being the arterial trunk most affected the posterior communicating artery (PComA) (n=47) in 41.22% of cases, followed by the anterior cerebral artery (ACA) (n=36) with 31.58% of cases, the posterior cerebral artery (PCA) (n=27) with 23.68%, the anterior communicating artery (AComA) (n=3) with 2,63% and the basilar trunk with 0.88% (n=1). In the context of the findings of aneurysms, they were found mostly in the territory of the anterior circulation (n=19) representing 65.52% and the remaining 34.48% in the territory of the posterior circulation (n=10); the aneurysms found (in both territories) were mostly associated with non-classical CAC with 62.07% (n=18). Arteriovenous malformations (AMV) were also predominantly associated with the variants or non-classical PW (60%). In relation to strokes, in the present study, they were more frequently associated with Classical CAC (n=46) representing 54.76% of the cases. In the present study, a statistically significant correlation between the type of PW configuration and gender, stroke, AMV or neuropsychiatric symptoms ($p > 0.05$) was not evident; there was a statistically significant correlation between the association of aneurysms with CAC variants ($p: 0.0303$); of epilepsy cases were also predominantly associated with non-classical PW (85.71%), with ($p: 0.0223$).

Keywords: anatomical variants, cerebral arterial circle, angioresonance, anastomosis, aneurysms.

Lista de Acrónimos

ACA: Artéria cerebral anterior; anterior cerebral artery
ACI: Artéria carótida interna
ACM: Artéria cerebral média
ACP: Artéria cerebral posterior
AComA: Artéria comunicante anterior
AComP: Artéria comunicante posterior
ARM: Angiorressonância magnética
AVC: Acidente vascular cerebral
AVM: Arteriovenous malformation
CAC: Círculo Arterial Cerebral
MAV: Malformação arteriovenosa
NCR: Neurocirurgia
PCA: Posterior cerebral artery
PComA: Posterior communicating artery
PW: Polígono de Willis
RAM: Região Autónoma da Madeira
RM: Ressonância Magnética
SESARAM: Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira
TC: Tomografia computadorizada
TOF: time-of-flight

Introdução

Considerações anatômicas e funcionais.

O cérebro, considerando a sua função fulcral na manutenção da homeostase dos mamíferos, é um órgão privilegiado em termos de irrigação sanguínea; representando apenas 2% do peso corporal em humanos, recebe aproximadamente o 15% do total da fração de ejeção cardíaca e consome 20% do oxigênio disponível no organismo⁽¹⁾. A vascularização encefálica - Círculo Arterial Cerebral (CAC) é proporcionada por dois sistemas arteriais provenientes da aorta: anterior ou carotídeo e o posterior ou vertebral⁽²⁾. A circulação anterior é constituída pelas 2 artérias carótidas internas (a direita proveniente do tronco braquiocefálico e a esquerda que se origina do arco aórtico) e é responsável por 80% da irrigação cerebral. A circulação posterior é constituída pelas 2 artérias vertebrais, subsidiárias das artérias subclávias direita e esquerda e fornece o restante 20% do aporte sanguíneo. As carótidas internas penetram separadamente no crânio, atravessando o canal carotídeo no osso temporal e ambas as vertebrais confluem na parte inferior da protuberância para formar o tronco basilar, o qual posteriormente se bifurca formando as artérias cerebrais posteriores direita e esquerda⁽³⁾. Vários troncos arteriais emergem da artéria carótida interna no seu trajeto intracraniano, destacando-se pela sua importância: as artérias cerebrais médias, as artérias cerebrais anteriores (anastomosadas através da comunicante anterior), as artérias coroídeias anteriores e as comunicantes posteriores que conectam a circulação anterior com as cerebrais posteriores⁽⁴⁾.

A artéria comunicante anterior, os segmentos iniciais das artérias cerebrais anteriores, as artérias comunicantes posteriores e as artérias cerebrais posteriores, quando anastomosadas no espaço subaracnoideu, formam um sistema vascular fechado, o círculo arterial do cérebro (circulus arteriosus cerebri), que permite a comunicação entre os sistemas arteriais mencionados, sendo também conhecido como Polígono de Willis⁽⁵⁾. Este sistema, descrito em 1664 pelo médico inglês Thomas Willis⁽⁶⁾,

fornece irrigação arterial às estruturas cerebrais e permite que o déficit do fluxo sanguíneo de algum dos vasos seja suprido em certo grau pela contribuição dos outros. Assim, a obliteração de alguns deles pode não ter consequências graves se a restante circulação for suficientemente desenvolvida para compensar a deficiência de irrigação⁽⁷⁾.

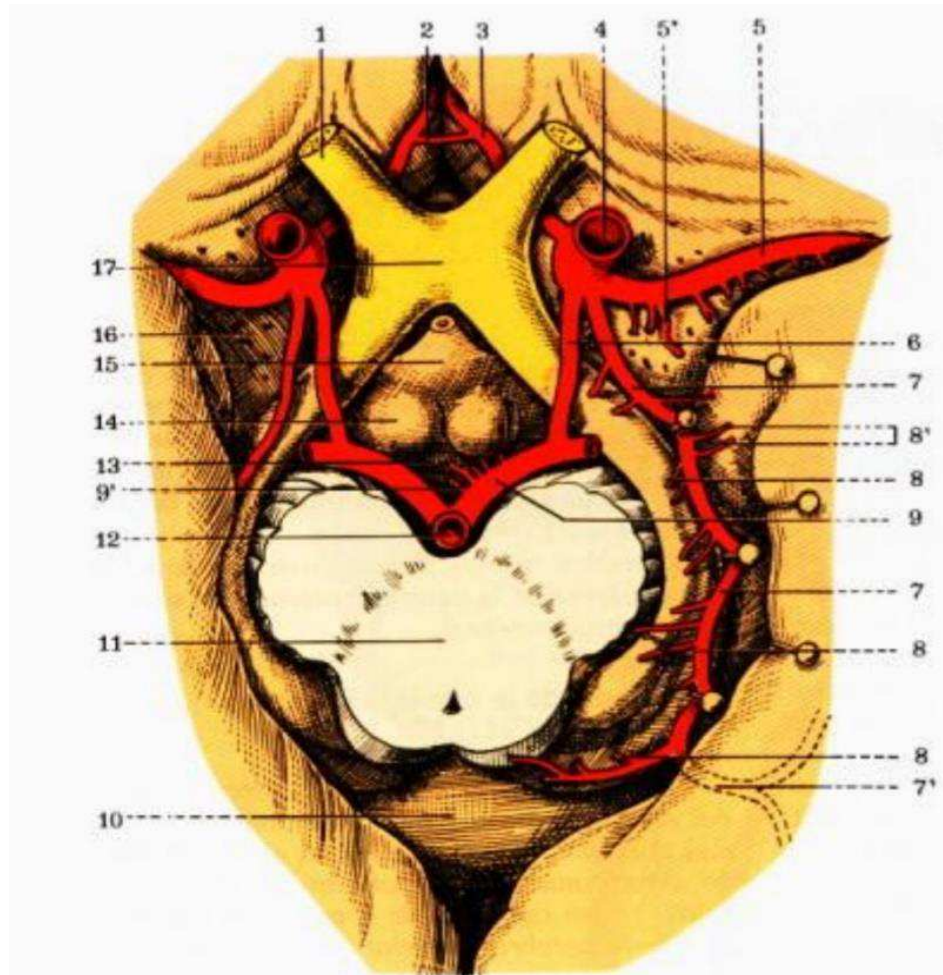


Figura 1- Configuração anatómica clássica do Circuito Arterial Cerebral ou Polígono de Willis e relação com estruturas da face inferior do cérebro (Latarjet M & Ruiz-Liard A, 1995) 1. Nervo óptico direito; 2. Artéria comunicante anterior; 3. Artéria cerebral anterior; 4. Artéria carótida interna; 5. Artéria cerebral média silviana; 5'. artéria estriada e ramos da cerebral média; 6. Artéria comunicante posterior; 7. Artéria coroideia anterior e 7' ramo ventricular; 8. Ramos para o tracto óptico e corpos geniculados, 8'. ramos para o uncus do giro parahipocâmpico; 9. Artéria cerebral posterior; 9'. Pedículo mamilar; 10. Esplénio do corpo caloso; 11. Pedúnculo cerebral; 12. Artéria basilar; 13. Substância perforada posterior; 14. Corpo mamilar do hipotálamo; 15. Túber cinereum; 16. Substância perforada anterior; 17. Quiasma óptico.

Variações anatómicas do Polígono de Willis.

Para efeitos didáticos, as variações do Polígono de Willis (PW) classificam-se em: vasos ausentes, hipoplásicos, acessórios, fusões, origem anómala e fenestrações⁽⁸⁾. As variações anatómicas e o calibre das estruturas vasculares cerebrais são provavelmente determinadas geneticamente, desenvolvem-se em estadios embrionários iniciais e persistem na vida pós-natal. Fatores raciais, ambientais, stresse hemodinâmico assim como a compressão dos vasos aferentes podem influenciar a apresentação das ditas variantes^(9,10). Fatores pós-natais, nomeadamente a amplitude dos movimentos cervicais durante a vida adulta⁽¹¹⁾ e alterações hemodinâmicas, como o incremento do fluxo nos vasos primários, fluxo invertido e vasodilatação, são fatores implicados na remodelação da morfologia vascular cerebral⁽¹²⁾.

O estudo morfológico do CAC tem sido desenvolvido em diferentes zonas geográficas, com resultados dispares, predominando padrões clássicos nalguns estudos/regiões e atípicas noutros.

No continente asiático, por exemplo, no Sri-Lanka, os círculos típicos representavam só 14,2%, enquanto os restantes 85,8% dos CAC foram registados como hipoplásicos⁽¹³⁾; na China, a configuração clássica ou completa do PW apenas foi encontrada em 27% dos casos, sendo que entre as variantes, existia uma elevada percentagem de círculo posterior incompleto (69%) e do segmento mencionado, a configuração fetal foi detetada em 9,4% dos pacientes⁽¹⁴⁾; no Paquistão, a configuração típica do PW estava presente em 29,4% dos casos, enquanto 76,4% apresentaram algum tipo de variação nas estruturas vasculares do PW⁽¹⁵⁾. Na Índia, identificaram-se 52% de casos de PW com anomalias, sendo a mais frequente a hipoplasia (24%), vasos acessórios (12%), origem embrionária da ACP (10%) e círculos incompletos por ausência de alguma das comunicantes (6%)⁽⁹⁾.

Na Europa, um estudo necrópsico na Polónia⁽¹⁶⁾ revelou que 27% dos casos estudados apresentavam o padrão de PW típico descrito na literatura, sendo os restantes 73% atípicos, com envolvimento da artéria comunicante posterior (62%), da artéria comunicante anterior (22%), da artéria cerebral anterior (14%) e da artéria

cerebral posterior (8%). As variações mais comuns foram a hipoplasia da artéria comunicante posterior, sendo bilateral em 27% dos casos e unilateral em 19%. Na Espanha⁽¹⁷⁾, 33,2% de polígonos evidenciaram configuração clássica, e 66,8% formas não clássicas; em Inglaterra num estudo realizado no início do século XX por Fawcett e Blackford⁽¹⁸⁾, o Círculo de Willis era completo (96,1%), simétrico em 73,4% e assimétrico em 26,55%.

Na Africa, no estudo da configuração do PW da população do Egito⁽¹⁹⁾ realizado por estudo angiográfico por ressonância magnética, a prevalência de PW completo (clássico) foi encontrada em apenas 28% dos casos estudados; as variações do PW foram mais comuns (62%) na circulação posterior. No Malawi⁽²⁰⁾ em estudos post-mortem de indivíduos de raça negra, a configuração clássica do PW foi evidenciada em apenas 26% dos casos.

Revisitando os estudos da América Latina, curiosamente, a configuração clássica foi predominante na Argentina (61.3%) em contraposição aos CAC não clássicos (38.7%), sendo que as variantes mais frequentes eram a agenesia/hipoplasia do segmento P1 (36,5%), a origem fetal da artéria cerebral posterior/comunicante posterior (23,7%), agenesia/hipoplasia A1 (23,7%) e a artéria trigeminal persistente (10,7%)⁽⁸⁾; no México, houve predomínio de CAC Clássicos (56%); dos restantes 42% que apresentavam variações, 69% eram na circulação posterior, 12% no anterior, 11% em os ambos sistemas e 8% tinham anomalias em outros vasos sanguíneos⁽²¹⁾; por outro lado, na Costa Rica, o estudo de 193 cadáveres humanos revelou uma configuração clássica predominante, com 52,5% dos casos⁽²²⁾; diferente ao descrito, em estudos post-mortem realizados no Perú, 61,09% dos casos que apresentavam variantes não clássicas⁽²³⁾.

Numa metanálise recente, por Jones et al (2021) propõe-se que o PW “Normal” sem variações estará presente em $31,78 \pm 14,32\%$ enquanto a hipoplasia/aplasia da AComP estará presente unilateralmente em $19,45\% \pm 8,63$ e bilateralmente em $22,83\% \pm 14,58$ da população; as variantes predominavam na circulação posterior e especificamente as anomalias da AComP, em 96,22% dos estudos selecionados⁽²⁴⁾.

Em relação à heterogeneidade de achados no PW verificada nas diferentes populações humanas, admite-se estar relacionada com fatores de índole geográfica/ambiental e étnica; outra justificação apontada seria a divergência na

classificação e nomenclatura das variantes adotada, sendo que não existem atualmente critérios universalmente aceites ^(9,24). A artéria comunicante posterior, é ramo da artéria carótida interna^(3,4,5,7) pelo que numa perspetiva embriológica e anatómica é associada à circulação anterior; não obstante pela sua função fulcral na comunicação entre as circulações anterior e posterior do PW⁽²⁴⁾ tem sido incluída por vários autores que estudaram este tema das variantes anatómicas na circulação posterior ^(12,14,19,21,25).

As variações anatómicas do polígono de Willis, têm implicações clínicas e mesmo cirúrgicas, considerando que a sua presença está associada ao incremento da incidência de aneurismas e malformações do sistema nervoso⁽²⁶⁾, predisposição para a doença vascular cerebral^(12,27), complicações durante procedimentos neurocirúrgicos e endovasculares, assim como cefaleias tipo enxaqueca e distúrbios psiquiátricos⁽²⁸⁾.

Na Itália, De Caro, J. et al⁽²⁵⁾ em 2021 determinaram que a prevalência de variações foi mais alta em portadores de AVC isquémico do que em controlos, sendo que entre os pacientes com AVC 62,1% dos casos tinham uma ou mais variantes vasculares, em comparação com o 54,8% do grupo controlo, com variantes anatómicas predominantes na circulação posterior (54.7%). Salienta-se em particular o que acontece em 10-15% dos casos⁽²⁹⁾ em que a artéria cerebral posterior, que normalmente nasce da artéria basilar, tem origem na artéria carótida interna (padrão embrionário), condicionando que uma artéria tipicamente pertencente ao sector vertebro-basilar na vida adulta, esteja associada ao sistema carotídeo e portanto a processos patológicos da circulação anterior⁽³⁰⁾; uma consequência em situação de obstrução carotídea súbita é a ocorrência de enfartes isquémicos hemisféricos extensos, com evolução clínica catastrófica. Existe ainda evidência que a hipoplasia da artéria comunicante posterior predispõe para enfarte lacunar talâmico, considerando o papel crítico que exerce a dita artéria no fluxo colateral no território proximal da artéria cerebral posterior⁽³¹⁾. Por outro lado, as variantes anatómicas do PW poderão influenciar a trajetória de embolização cerebral determinando a produção de enfartes em áreas distais e AVC de localização invulgar no cérebro; portanto, a compreensão das variações e sua frequência são uma ferramenta de abordagem de diagnóstico útil para que o clínico possa entender os padrões de AVC atípicos e prever a sua probabilidade⁽³²⁾.

Relativamente à associação de aneurismas com a configuração não clássica de CAC, um estudo português realizado em 1992 por Guedes-Campos et al⁽³³⁾, demonstrou que 60% de casos apresentava associação entre CAC não clássica e aneurismas da comunicante anterior, sendo que 51% de aneurismas nesta artéria coexistiam com agenesia/hipoplasia do segmento pré-comunicante da artéria cerebral anterior contralateral. Por outro lado, 33% de aneurismas da artéria comunicante posterior estavam associados a uma artéria cerebral posterior homolateral de tipo fetal. Na Indonésia, um estudo determinou uma percentagem de 82.2% de variantes anatómicas do PW associadas a aneurismas intracranianos, sendo que as variantes predominantes na artéria comunicante posterior eram a hipoplasia (48.89%) e a configuração fetal (46.67%)⁽³⁴⁾. Alguns tipos específicos de variantes, como as fenestrações, têm sido associadas a aneurismas da artéria comunicante anterior⁽³⁵⁾.

Descrição da terminologia das variantes anatómicas do CAC ou PW.

No presente estudo, serão consideradas como variantes anatómicas do PW: vasos ausentes, hipoplásicos, acessórios, fusões, origem anómala e fenestrações.

A ausência ou agenesia de determinado segmento arterial associada à hipoplasia (diminuição crítica do calibre arterial) determinam que a artéria contralateral normofuncionante supra parcial ou totalmente o território vascular, implicando um risco adicional de isquémia⁽³⁶⁾. A maioria dos autores está de acordo em considerar uma artéria cerebral como hipoplásica^(9,15,24,37) quando apresenta um diâmetro externo menor de 1 mm, exceto nos casos das artérias comunicantes, que são consideradas como hipoplásicas quando o seu diâmetro é inferior a 0,5 mm; será no entanto de ter em conta que vasos arteriais encefálicos não visualizados na angiografia ou por métodos de imagem, são evidenciados e reclassificados como vasos hipoplásicos ou de calibre inferior aos vasos homólogos durante o ato cirúrgico⁽³⁸⁾.

A classificação de vasos acessórios inclui a duplicação, descrita como a presença de dois canais vasculares independentes, com origens separadas e sem convergência arterial distal⁽³⁹⁾; envoltos por túnicas distintas e não necessariamente próximos ou paralelos mas com trajeto e destino semelhantes, eventualmente tocam-se a nível proximal ou distalmente^(36,38). Como exemplos desta categoria referem-se: i) a artéria

cerebral anterior acessória/triplicada é reportada por angiorressonância em 2-3% dos casos^(39,40); sendo um vaso adicional que surge da artéria comunicante anterior, caracteriza-se pela presença de três segmentos A2 e representa a persistência da artéria calosa média; ii) a artéria cerebral média acessória, ramo da ACA mas com trajeto recorrente, acaba por irrigar o território vascular destinado à ACM e situando-se em relação a esta, em contraposição a artéria cerebral média duplicada que provem diretamente da artéria carótida⁽⁴¹⁾.

A fusão constitui a presença de um único vaso arterial na vida adulta, quando deveriam existir dois vasos contralaterais e simétricos. Um exemplo característico deste tipo de variante é a artéria azigos cerebral anterior com prevalência estimada de 0,3-2%. O tronco arterial formado pela fusão de ambas as artérias pericalosas, condiciona que a ACA apresente uma morfologia de vaso arterial único no seu segmento pós-comunicante⁽⁴²⁾, representando a persistência da artéria embrionária média do corpo caloso; a convergência dos segmentos A1 em um único segmento A2 de disposição medial responsável pela vascularização de ambos os hemisférios, é uma variante de risco para enfartes nos lóbulos frontais e associa-se a aneurismas intracranianos, holoprosencefalia, displasia septo-óptica e anomalias na migração neuronal^(36,43).

A fenestração é definida como duplicação parcial ou segmentária de uma artéria, numa situação em que um segmento arterial apresenta dois canais distintos, mas próximos e paralelos, possuindo em termos histológicos uma única túnica externa; no caso da artéria basilar, é sugerido o termo de fusão incompleta, considerando que o vaso mencionado é originário da fusão de duas artérias longitudinais embrionárias; em estudos clássicos de angiografia a fenestração é detetada em 0,07-0,7% dos casos, em comparação com estudos post-mortem, com evidência da dita variante em 40% dos sujeitos^(38, 43, 44).

A configuração fetal ou embrionária é uma variante em que o calibre do P1 (segmento pré-comunicante) da artéria cerebral posterior é menor do que a artéria comunicante posterior, sendo que nesta situação as carótidas internas são os principais fornecedores de sangue para os lobos occipitais. A diferença da configuração adulta, é que o segmento P1 tem diâmetro maior que a artéria comunicante posterior, enquanto na configuração de transição, a artéria comunicante posterior (ACoM) e o P1 têm um diâmetro igual⁽⁴⁵⁾. O termo ACP fetal também é usado quando ainda existe comunicação

com a artéria basilar através de um segmento hipoplásico P1 da PCA, quando o segmento P1 não é visível ou quando a artéria cerebral posterior não é preenchida após a injeção de contraste de uma artéria vertebral⁽⁴⁶⁾.

Outro exemplo de persistência de configuração fetal no adulto, é a Artéria trigeminal patente; sendo a anastomose carótido-vertebrobasilar mais comum que persiste na vida adulta, usualmente estende-se da artéria carótida interna até a artéria basilar; esta tipologia de artérias primitivas persistentes, com incidência estimada entre 0,2-3%, quase sempre é diagnosticada incidentalmente, não obstante estarem muitas vezes associadas a malformações vasculares, aneurismas e nevralgias do trigémio⁽⁴⁷⁾.

Angiorressonância cerebral e estudo de doença neurológica.

A ressonância magnética é um método complementar de diagnóstico que permite obter imagens das estruturas anatómicas, por meio de ondas eletromagnéticas. Nesta técnica o paciente é exposto a um campo magnético muito intenso, homogêneo e uniforme, sendo que os prótons de hidrogênio do organismo alinham-se em sentido paralelo ao campo em estado de baixa energia; não emite radiação e portanto evita os efeitos deletérios da radiologia convencional e da Tomografia Computarizada (TC), sendo superior a esta na caracterização de lesões da fossa posterior e da medula espinal. Além de permitir um maior contraste de tecidos, elimina artefactos de estruturas ósseas, possibilitando uma melhor visualização de estruturas vasculares, permitindo ainda delimitar pormenores anatómicos que normalmente passam despercebidos na TC. Relativamente à angiografia, evita procedimentos invasivos e o uso de contraste potencialmente lesivo para o organismo humano. Portanto é uma ferramenta diagnóstica muito útil para diagnóstico de doença neurológica estrutural e vascular⁽⁴⁸⁾. A técnica de angiorressonância conhecida como “time-of-flight” permite visualizar o contraste em vasos sanguíneos com fluxo e tecidos estacionários, possibilitando o diagnóstico de doença arterial vaso-oclusiva, aneurismas, trombose venosa, sendo um método muito útil para o estudo de doença neurológica associada a patologia vascular⁽⁴⁹⁾. Relativamente à angiografia, apresenta como desvantagens a impossibilidade de estudar todo o segmento intracraniano em uma única aquisição, tem limitações na detecção de segmentos vasculares de pequeno calibre (especialmente

no contexto da 3D-TOF sem contraste paramagnético) e existe a possibilidade de um trombo com metahemoglobina simular um vaso com fluxo^(48, 49).

A principal razão que nos levou a desenvolver este projeto prende-se com a escassez de publicações nacionais dedicada a este fenómeno, apesar de no nosso país a doença cerebrovascular ser a principal causa de mortalidade^(50,51) e, particularmente, por não termos encontrado na literatura médica dados imagiológicos sistematizados referentes às ditas variações anatómicas na população da Região Autónoma de Madeira. De salientar que esta região portuguesa ultraperiférica, tem características étnico-demográficas particulares: em termos de composição étnica e remontando ao século XV, a colonização da Madeira, contou com portugueses do Norte de Portugal e Algarve, mas também com um componente minoritário mas não desprezível de africanos, indianos, italianos, anglo-saxónicos, flamengos, judeus sefarditas e mouriscos⁽⁵²⁾. Por outro lado, a ressonância magnética permite-nos atualmente investigar com rigor esta temática através de exames *in vivo* e por métodos não invasivos, uma vez que os achados de variantes anatómicas do PW estudados por ARM TOF são essencialmente sobreponíveis aos obtidos por estudos necrópsicos⁽²⁴⁾. Aliou-se a disponibilidade da Unidade de Neuroradiologia do Hospital Nélio Mendonça no Funchal, que realiza estudos de RM cerebral e ARM a doentes com suspeita de patologia neurológica desde há vários anos e que nos acolheu permitindo-nos desenvolver o trabalho de investigação cujos objetivos passamos a descrever.

Objetivos

- 1) Descrição das variações anatómicas do Círculo Arterial Cerebral avaliados por Angiorressonância cerebral identificadas no estudo realizado na Região Autónoma da Madeira.
- 2) Categorização da Configuração geral do Círculo arterial Cerebral em círculos clássicos (Willis) e não clássicos (vasos ausentes, hipoplásicos, acessórios, fusões, origem anómalo e fenestrações)
- 3) Caraterização dos estudos de angiorressonância cerebral estudados em relação a diagnóstico definido/manifestações clínicas.
- 4) Identificação de achados patológicos vasculares associados a configuração não clássica do Círculo arterial cerebral.

Métodos

Desenho de estudo e amostra

Estudo observacional, retrospectivo e transversal, realizado com o intuito de analisar imagens de angiografia por ressonância magnética de vasos arteriais intracranianos, obtidas por técnica de time-of-flight (TOF), com aparelho de ressonância magnética (resolução espacial de 3 Tesla), durante o período 2016-2020, de acordo com uma amostra não aleatória intencional. O projeto de investigação está enquadrado na modalidade de estudo clínico sem intervenção, considerando que nos pacientes a estudar os procedimentos diagnósticos e terapêuticos foram prescritos independentemente da inclusão dos participantes e como parte da estratégia terapêutica, de acordo com a prática clínica corrente; adicionalmente, não foram definidos previamente por um protocolo de estudo de tipo ensaio clínico, consoante a definição emanada no Artigo 2º, alínea r) da Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 49/2018, de 14/08) ⁽⁵³⁾.

Foram tomados como critérios de inclusão: adultos maiores de 18 anos, de ambos sexos, no período temporal descrito, sendo considerados elegíveis 197 participantes.

O trabalho de investigação contou com a co-orientação do Dr. José Marote Franco, Neurorradiologista do Serviço de Saúde da Região Autónoma de Madeira (SESARAM) e com a ajuda da unidade de Investigação do dito centro, com médicos internos que facilitaram ao investigador o acesso a relatórios clínicos e imagens de ARM cerebral, usando o software ATRIUM, que permite a visualização de dados clínicos/imagiológicos; no contexto do trabalho de investigação, os referidos estudos foram revistos pelos médicos responsáveis pela sua realização no âmbito da prática clínica, cabendo a estes médicos a criação de uma base de dados. Esta não permitia a identificação de dados pessoais dos pacientes, garantindo a anonimização; assim, ao investigador só foram fornecidas as informações constantes nessa base de dados, o qual

não teve acesso a elementos ou dados sensíveis que lhe permitissem identificar os participantes, respeitando a confidencialidade e os princípios éticos.

O potencial enviesamento por relatório de um único observador, fator potencialmente limitante para a fiabilidade do estudo quanto à interpretação de achados, foi minimizado, considerando que os relatórios foram avaliados por 3 neurorradiologistas com experiência académica e assistencial, que exerciam no período entre 2016 a 2020 no Serviço de Neurorradiologia do Hospital Nélio Mendonça. Adicionalmente, alguns estudos referem-se a relatórios externos realizados por neurorradiologistas do Hospital de Braga, que colaboravam com o SESARAM. Os casos que apresentavam dúvidas foram discutidos com outro especialista depois de consultada a literatura médica disponível.

No que diz respeito à classificação da AComP como componente da circulação anterior vs. posterior do PW, a nossa opção foi associá-la à circulação posterior, conforme tem sido considerado na maioria dos estudos^(12,14,19,21,25) que se debruçaram sobre o tema das variantes anatómicas de forma a garantir a comparabilidade de resultados.

Relativamente ao estudo estatístico, os dados clínicos obtidos foram avaliados através de um software de cálculo para análise estatística (Microsoft Excel); as variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas descritas como frequência e percentagem; os resultados definitivos foram representados por resultados e gráficos para interpretação e posterior análise estatística.

Variáveis

A informação recolhida foi registada numa matriz de dados, tomando como variáveis:

- Sexo, idade, diagnóstico definido/manifestações clínicas (motoras, sensitivas, psiquiátricas, cefaleias).
- Configuração geral do círculo arterial cerebral: círculos “clássicos” (segundo a descrição original de Willis de 1664) e não clássicos (vasos ausentes, hipoplásicos, acessórios, fusões, origem anómalo e fenestrações).

- Presença de achados vasculares patológicos nos círculos clássicos e não clássicos (presença de aneurismas, malformações vasculares e doença vascular cerebral).

Aspetos éticos e deontológicos:

Esta proposta de trabalho de investigação foi submetida à Comissão de Ética do Hospital Nélio Mendonça no Funchal (parecer favorável em maio de 2021) e à Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (março de 2022), sendo deferida a dispensa de consentimento informado, mas respeitando os princípios legais e deontológicos vigentes, especialmente em relação ao mencionado no artigo 6, num. 1 da Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 49/2018, de 14/08) sobre as “condições mínimas de proteção dos participantes”, procurando assegurar o direito à integridade moral e física do participante, bem como o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais⁽⁵³⁾.

Resultados

Do total dos casos examinados (n=197) 56,35 % correspondiam a CAC clássicos (n=111) e o restante 43,65% (n=86) a CAC não clássicos; a maioria dos participantes eram do sexo feminino (n=117) com 59,39%, sendo os restantes 40,61% (n=80) do sexo masculino; relativamente à distribuição por género em cada grupo de estudo nos CAC não clássicos 53,49% (n=46) eram mulheres e 46,51% (n=40) foram homens; dentro dos CAC clássicos, 63,96% (n=71) pertenciam ao sexo feminino e o restante 36,04% (n=40) ao masculino ou seja uma maior dominância do sexo feminino.

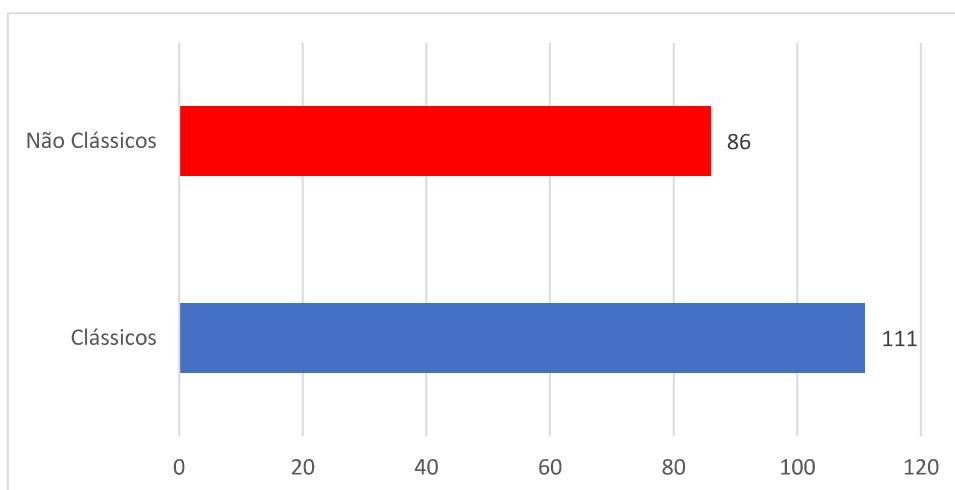


Gráfico 1- Distribuição de CAC Clássicos e Não Clássicos.

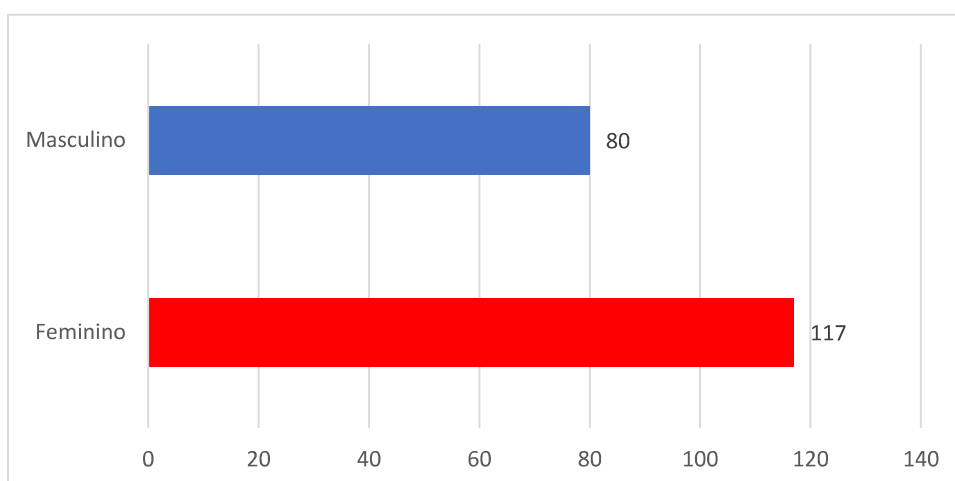


Gráfico 2- Distribuição de participantes em relação ao sexo.

O intervalo etário dos CAC clássicos foi entre 18 a 87 anos, com média de 51.28, mediana 54 e modo 58. O intervalo etário dos CAC não clássicos foi entre 18 e 85 anos, com uma média 54.22; mediana 56.5 e modo 48.

Dentro dos CAC não clássicos, as variantes do CAC aconteceram como alteração única (n=64) em 74,42% e como alteração combinada (entendida como 2 ou mais variantes em um participante) no restante 25,58% (n=22).

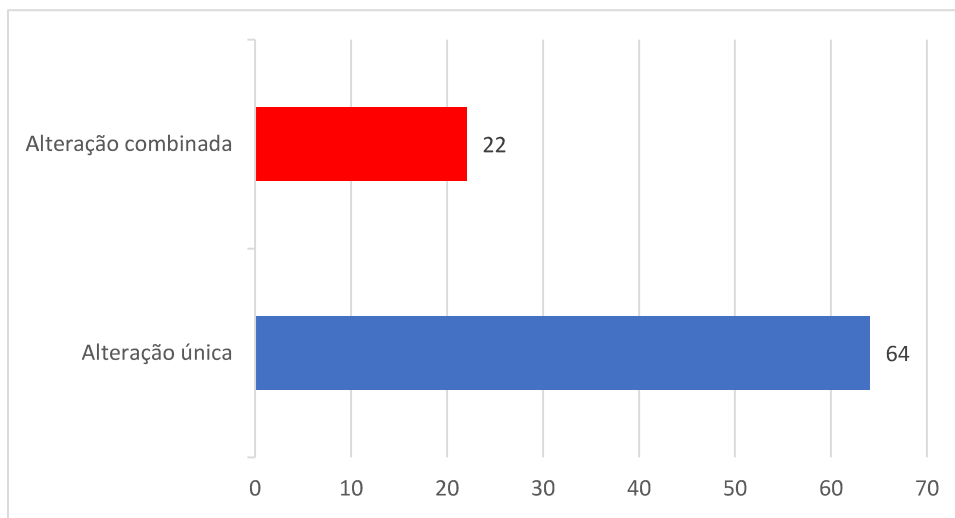


Gráfico 3- Distribuição de achados de variantes de CAC, em relação à alteração única ou combinada.

Em relação ao tipo de variantes do CAC, a anomalia mais frequente foi a hipoplasia com 34,21% (n=39) e a agenesia ou ausência de vasos com 33,33% (n=38), seguido pela origem fetal (n=26) com 22,81%; a fusão e duplicação, ambas com 4,38% (n=5) e a fenestração (n=1) com 0,88% do total das variantes; o complexo hipoplasia/ausência que implica um desenvolvimento insuficiente dos troncos arteriais, representariam em conjunto o 67,54% do total de casos de variantes.

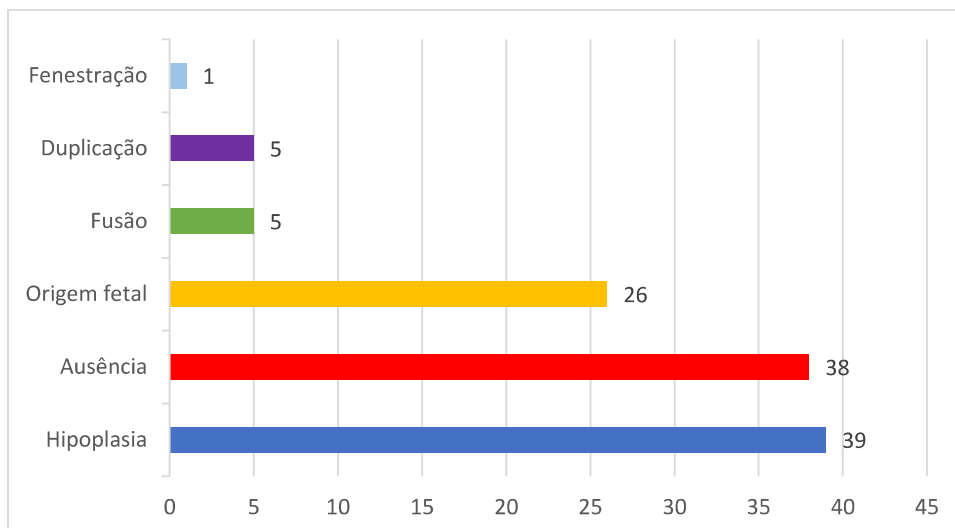


Gráfico 4. Distribuição de tipos de variantes do CAC.

No que diz respeito à localização anatômica das variantes, os troncos arteriais predominantemente afetados pertenciam ao território da circulação posterior com 65.79% (n=75), sendo o tronco arterial mais afetado a AComP (n= 47) em 41.22% de casos, seguido pela ACA (n=36) com 31.58% de casos, a ACP (n=27) com 23.68%, a AComA (n=3) com 2.63%, e o tronco basilar (n=1) com 0,88%.

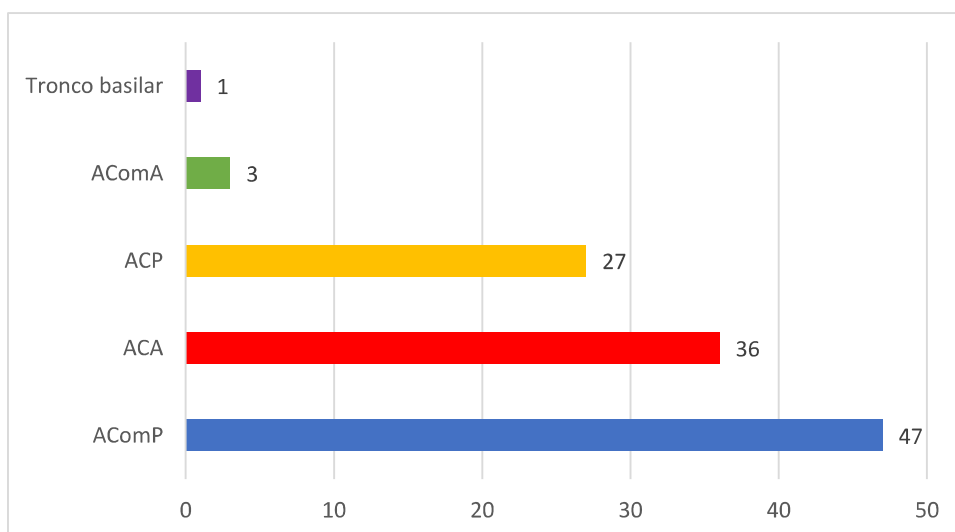


Gráfico 5- Segmentos arteriais associados a variantes do CAC

No presente estudo, foram encontrados 3 casos de artéria trigeminal patente, representando uma percentagem de 1.52% dos participantes estudados. Relativamente aos achados de aneurismas (n=29) presentes em 14,72% dos participantes, foram encontrados maioritariamente no território da circulação anterior (n=19) representando

65,52% dos casos e os restantes 34.48% no território da circulação posterior (n=10); sendo que os aneurismas encontrados (em ambos territórios) estavam associados maioritariamente a CAC não clássicos com 62,07% (n=18). As malformações arteriovenosas (n=15) foram evidenciadas em 7.61% dos participantes estudados e também estiveram associadas predominantemente às mencionadas variantes ou PW não clássico (n=9) com 60% , em contraposição ao PW clássico (n=6) com 40%.

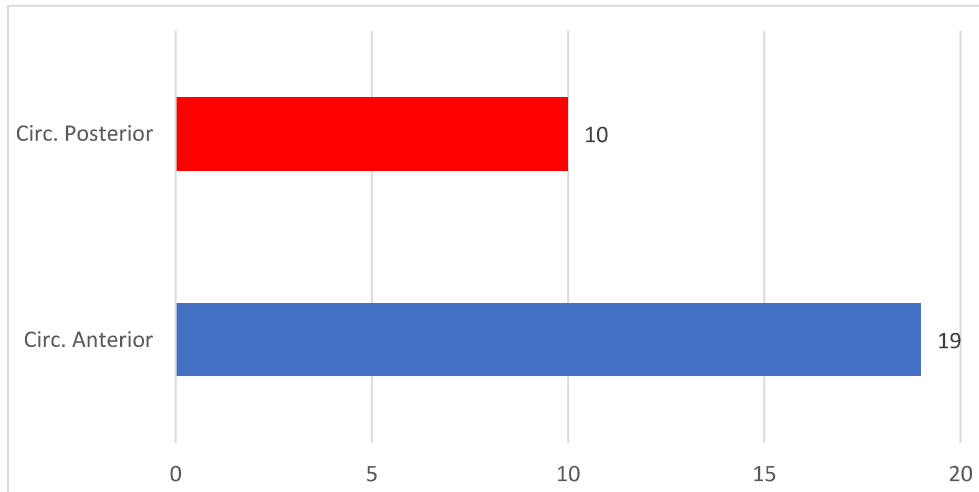


Gráfico 6- Distribuição da frequência de aneurismas em relação ao território/circulação anterior e posterior.

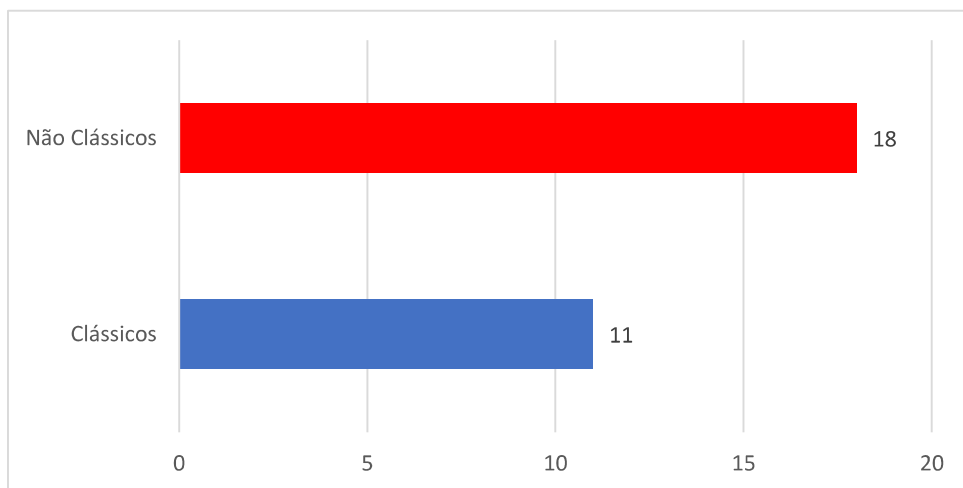


Gráfico 7- Distribuição de frequência de Aneurismas em relação a CAC Clássicos e não clássicos.

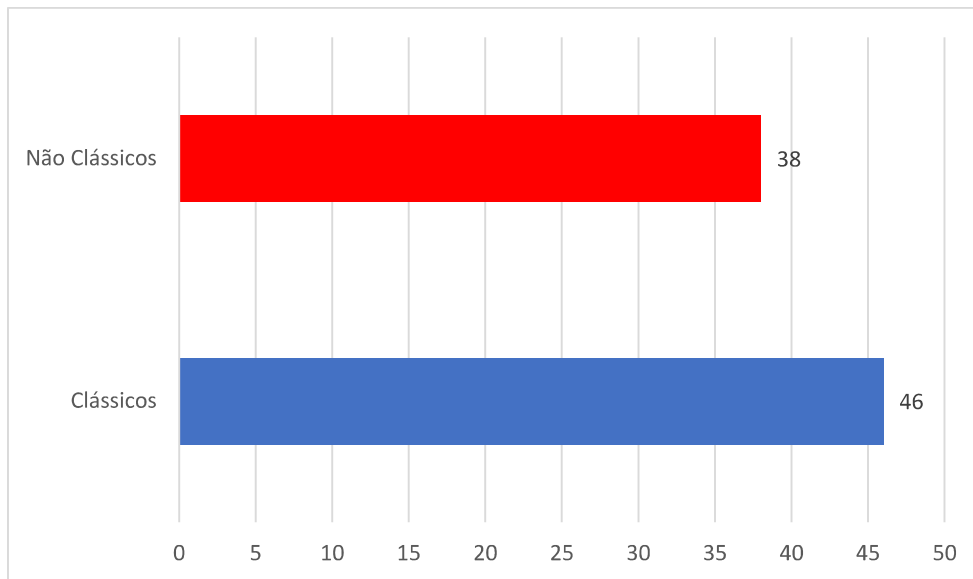


Gráfico 8- Distribuição de casos de AVC em relação a CAC Clássicos e não clássicos.

Em relação aos AVC, registraram-se 84 casos, representando 42,64% dos participantes estudados; quanto ao tipo de AVC, 85,71% (n=72) foram isquémicos e 14,29% (n=12) hemorrágicos; no presente estudo, os AVC estiveram associados mais frequentemente aos CAC Clássicos (n=46) representando 54,76% dos casos, enquanto nos CAC não clássicos ou variantes de PW correspondiam a 45,24%. (n=38).

No que toca aos sintomas referenciados na informação clínica, a cefaleia primária (sem patologia estrutural) parece não estar associada a variantes do CAC, salientando que dos participantes estudados, 37 apresentavam este sintoma, 20 dos quais (54,05%) com configuração clássica do PW e 17 com a não clássica/variantes do PW (45,95%); de 16 participantes com sintomas depressivo-ansiosos: 13 (81,25%) tinham configuração típica ou clássica do PW em comparação com os 3 restantes (18,75%) com configuração não clássica; semelhante situação observou-se nos 13 casos de transtornos motores: PW clássico 84,62% (n= 11) ; PW não clássico (n=2) e 15,38%; relativamente aos 6 casos de transtornos sensitivos: PW clássico: (n= 5) e 66,66%; PW não clássico (n=2) e 33,33%, em contraste com os 7 casos de Epilepsia, que estiveram associados predominantemente a variantes do PW/CAC não clássico (n=6) representando 85,71%.

Tabela 1. Análise estatística da variável idade (anos) em relação a CAC Clássicos e não clássicos

	Total participantes	CAC Clássicos	CAC não clássicos
Média aritmética (\bar{x})	52.568527918782	51.288288288288	54.220930232558
Mediana	56	54	56.5
Moda	58	58	48
Valor menor	18	18	18
Valor maior	87	87	85
Intervalo	69	69	67
Intervalo interquartil	21.5	22	20.5
Primeiro quartil	42.5	41	43.75
Terceiro quartil	64	63	64.25
Variância (σ^2)	274.36713133551	279.29795249795	269.53885088919
Desvio estándar (σ)	16.564031252552	16.712209683281	16.417638407798
Desvio quartil	10.75	11	10.25
Desvio média	13.51439099178	13.737196656116	13.148729042726

Tabela 2. Relação estatística entre variáveis e a configuração de CAC (variantes de PW), fórmula de Chi square

Variáveis	Valor de p	Hipótese nula
Sexo	0.1375	Não rejeitar
AVC	0.1492	Não rejeitar
Aneurismas	0.0303 **	Rejeitar
MAV	0.1841	Não rejeitar
Cefaleia/ansiedade	0.0677	Não rejeitar
Trast. Motores/sensitivos	0.4819	Não rejeitar
Epilepsia	0.0223 **	Rejeitar

** correlação estatisticamente significativa, rejeitando hipótese nula ($p < 0.05$)

Algumas das imagens de ARM, com visualização do PW normal, variantes do CAC e condições patológicas associadas, obtidas no trabalho de investigação, são mostradas a seguir:

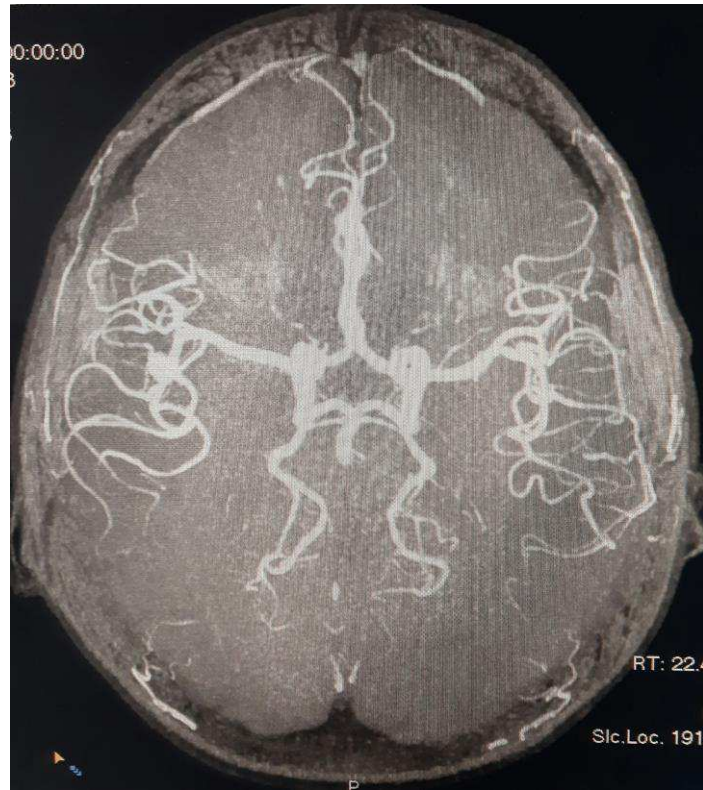


Figura 2- Configuração clássica do Polígono de Willis.

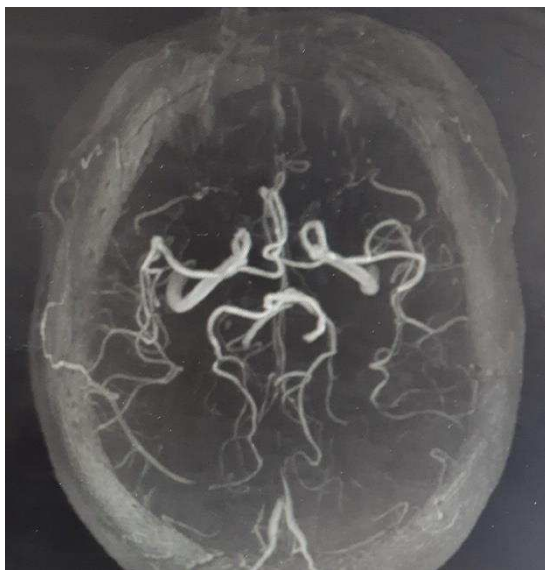


Figura 3- Ausência bilateral das comunicantes posteriores.

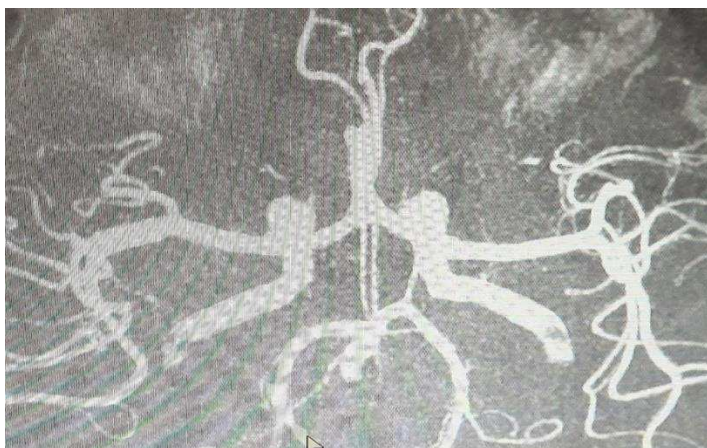


Figura 4 - Ausência da AComP direita.



Figura 5- Ausência da AComP esquerda.



Figura 6 - Aneurisma do topo da basilar, associado à artéria ázigos anterior.



Figura 7 - Configuração fetal da circulação posterior e ausência da AComP esquerda.



Figura 8 - MAV associada a redução do calibre do segmento distal da A1 direita.

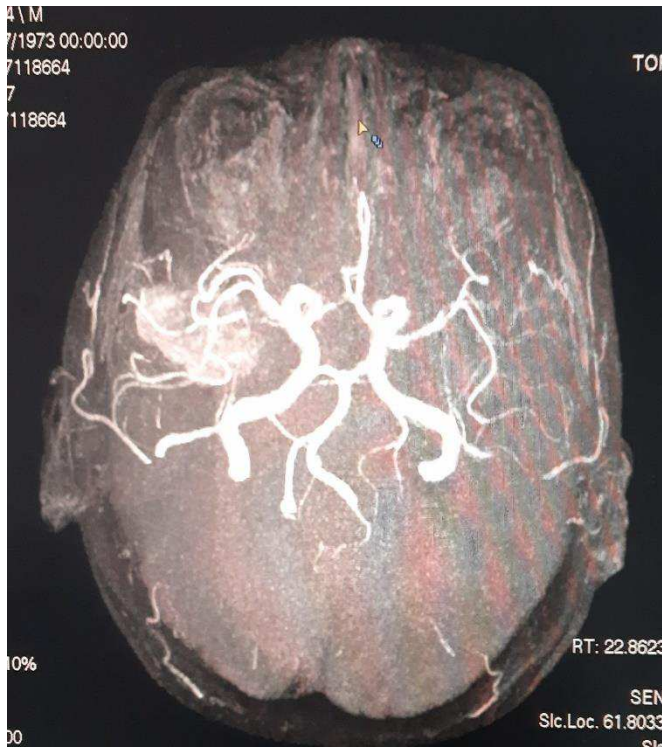


Figura 9– MAV à direita, associada à configuração fetal da circulação posterior, artéria trigeminal direita e hipoplasia do A1 Direito.



Figura 10– Ausência bilateral de comunicantes posteriores associada a hematoma intraparenquimatoso à direita.

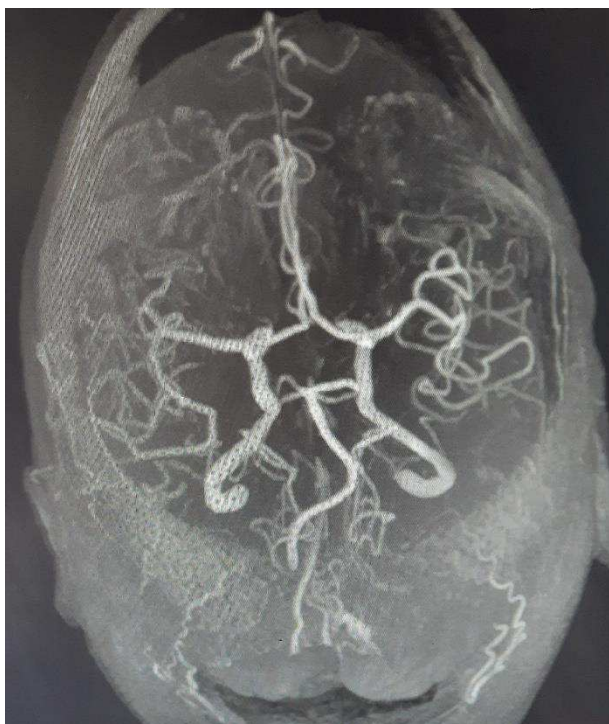


Figura 11- Configuração fetal da circulação posterior e duplicação das cerebrais anteriores.



Figura 12- Hipoplasia A1 direita, artéria ázigos anterior, configuração fetal da circulação posterior e artéria trigeminal esquerda.



Figura 13 - Duplicação de artérias cerebrais anteriores.

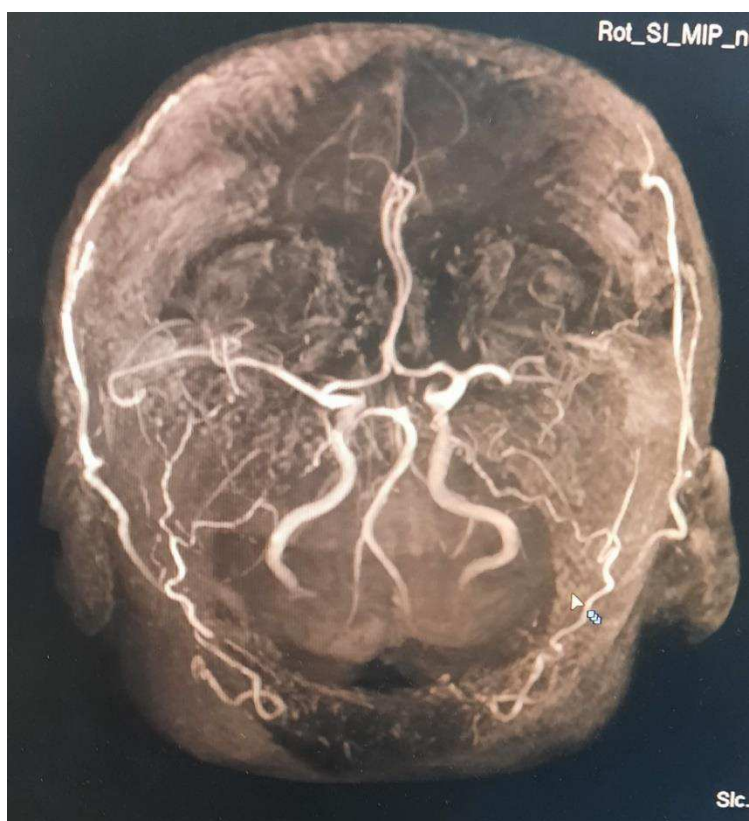


Figura 14- Aneurisma do topo da basilar, associado à ausência da ACP esquerda.

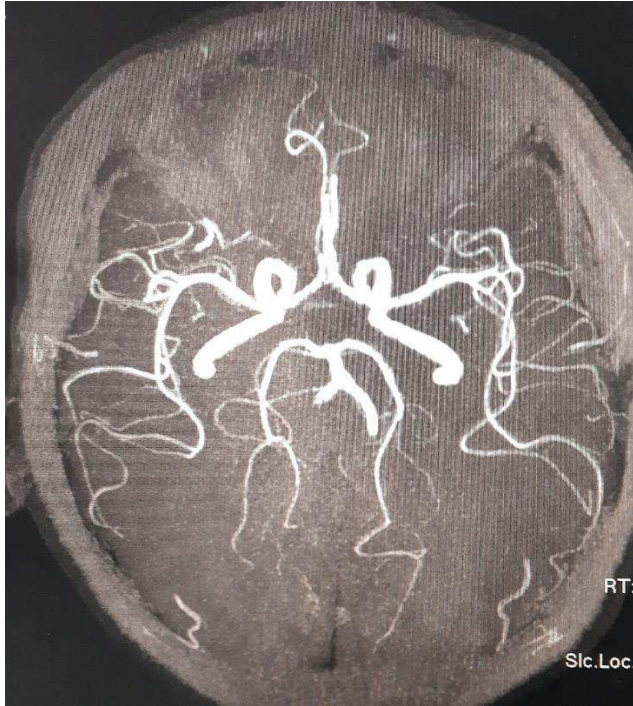


Figura 15- Ausência bilateral das comunicantes posteriores e duplicação das cerebrais anteriores.

Discussão

No presente estudo de investigação e analisando a possível correlação entre sexo e aparição de PW com configuração clássica ou não clássica, após análise estatística com Fórmula de Chi square e obtenção de p : 0.1375, podemos considerar que não existe correlação estatisticamente significativa entre a configuração clássica e não clássica do PW e predileção por determinado sexo, o qual concorda com o estudo de Macchi⁽⁵⁴⁾, com achado equivalente.

Existe correspondência entre os resultados do presente trabalho e os estudos citados^(14,19,21,24,25), que assinalam que é no território da circulação posterior que existem a maioria das variantes do PW; estes resultados poderiam ter sido alterados se tivéssemos considerado a AComP como componente da circulação anterior, mas seguimos a classificação mais habitualmente utilizada pelos autores que se dedicaram a este tema e os resultados são congruentes com os estudos citados, sendo que o segmento arterial maioritariamente afetado é a artéria comunicante posterior^(14,15,16,21,24,25), tal como apontam os resultados do presente estudo. O padrão fetal da circulação posterior foi evidente em 26 participantes, portanto podemos inferir que 13.2% dos casos estudados do presente estudo apresentavam a dita variante, percentagem semelhante à descrita por outros autores^(9,14,29).

Em relação ao facto de que os AVC estiveram principalmente associados a CAC Clássicos (54.76%) no presente estudo, sem correlação estatisticamente significativa entre a aparição da doença mencionada e o tipo de configuração do CAC (p : 0.1492); este resultado difere do resultado de outro estudo já citado realizado na Itália por De Caro et al⁽²⁸⁾, que demonstrou que 62,1% dos casos de AVC estudados estavam associados a variantes vasculares do PW. Deve-se salientar que a doença cerebrovascular constituiu a quarta causa de morte na Região Autónoma da Madeira em 2018 (dentro do período de estudo) com 238 dos falecimentos (8,7% do total de óbitos)⁽⁵⁵⁾ em comparação a Portugal continental onde representa a primeira causa^(50,51). Serão necessários outros estudos equivalentes estimando a prevalência de CAC não clássicas em Portugal continental e que avaliem a sua associação com a doença cérebro-vascular, não

podendo descartar-se, por outro lado, que a maior percentagem de CAC clássicos na RAM poderia ser um fator de redução relativa da morbimortalidade associada aos AVC, sendo uma hipótese provável em trabalhos futuros. Que tenhamos conhecimento, não existem estudos disponíveis em plataformas como a Pubmed com revisões das variantes anatómicas do PW em Portugal continental.

Em relação a associação com aneurismas, verificou-se que havia relação estatisticamente significativa entre esta patologia e a presença de CAC não clássico (p: 0.0303); este dado concorda com a maioria da literatura médica, que aponta para uma associação de aneurismas com variantes anatómicas do PW^(27,33,34); de facto, Lazzaro et al⁽⁵⁶⁾ sugerem que a presença de anomalias do PW deverá ser valorizada como sinal suspeito a indicar a presença de aneurismas susceptíveis de tratamento pré-sintomático.

Quanto à associação entre sintomatologia de cefaleia primária ou ansiedade e configuração do PW, não se verificou uma correlação estatisticamente significativa entre a configuração clássica e não clássica do PW e os mencionados sintomas (p: 0.0677). O mesmo se verificou relativamente aos casos de transtornos motores e sensitivos, não existindo correlação estatisticamente significativa entre estes e a configuração clássica ou não clássica do PW (p: 0.4819). Mais interessante foi a tendência de associação entre Epilepsia e PW/CAC não clássico com 6 em 7 casos, representando 85.71%; com correlação estatisticamente significativa (p: 0.0223). Admitimos que as variantes vasculares podem indicar outro tipo de malformações congénitas, como defeitos de migração, muito associadas a epilepsias refratárias.

Ficam-nos como questões em aberto considerar a influência étnica ou racial no desenvolvimento de variantes do PW, que segundo Efketar et al⁽³⁷⁾ é um fator importante, principalmente em populações homogéneas; isto não pode ser extrapolado a Europa que sofreu migrações e conquistas por vários grupos étnicos desde os tempos pré-históricos e a divergência marcada de haplogrupos na Europa⁽⁵⁷⁾. Referem-se em especial as invasões de tribos bárbaras asiáticas no leste de Europa no fim do século IV (hunos) e a conquista da península ibérica no século VIII por componentes norte-africanos e árabes⁽⁵⁸⁾. Portanto a miscigenação resultante da

população indígena europeia com elementos exógenos durante vários milénios, impede falar de uma “raça europeia pura” e assim o factor étnico neste contexto de variantes anatómicas pode constituir uma variável de confusão, dada a diversidade genética existente no continente europeu. No que se refere à RAM, e como dissemos, em termos de composição étnica e remontando ao século XV, a colonização da Madeira, contou com portugueses do Norte de Portugal e Algarve, mas também com um componente minoritário mas não desprezível de africanos, indianos, italianos, anglo-saxónicos, flamengos, judeus sefarditas e mouriscos⁽⁵²⁾. Portanto a miscigenação poderá ainda ser superior à do continente.

Por outra parte, existe hipótese de infravaloração do número de casos de hipoplasia, considerando que esta poderia ser interpretada visualmente como ausência, pelo facto da sensibilidade do 3D TOF MRA diminuir com a descida da velocidade do fluxo sanguíneo^(12,38,44).

Como perspectivas futuras, sugerimos a realização de estudos noutras áreas geográficas do território português para obter padrão comparativo das variantes do PW entre a zona continental e as áreas insulares; também seria interessante estudar e consolidar a associação com epilepsia ou outras eventuais associações sugeridas na literatura com doenças neuropsiquiátricas como a esquizofrenia e ter resultados mais robustos incluindo um maior número de participantes.

Limitações

Relativamente a estudos necrópsicos ou intervenções neurocirúrgicas a angiorressonância cerebral 3D TOF tem como limitação principal, o facto da sua sensibilidade diminuir quando há redução da velocidade do fluxo sanguíneo, tendo como consequência a não visualização de alguns vasos hipoplásicos^(12,38,44,49); por outro lado os estudos imagiológicos modernos podem detetar pormenores anatómicos do sistema nervoso, com elevada precisão, já que os métodos tradicionais de conservação cadavérica podem produzir algumas alterações estruturais que interferem na interpretação da morfologia cerebral⁽⁵⁹⁾.

A reconstrução 3D da ARM pode provocar enviesamento das medições pós-processamento⁽¹⁹⁾; outra limitação da técnica seria a ocorrência de falsos positivos, com a possibilidade latente de um trombo com meta-hemoglobina simular um vaso com fluxo⁽⁴⁹⁾. Não obstante os aspetos acima mencionados, os achados de variantes de CAC estudados por ARM e estudos necrópsicos são geralmente considerados equivalentes⁽²⁴⁾.

Uma limitação potencial do estudo, foi a participação de pacientes moradores da Região Autónoma da Madeira, com condicionantes ambientais e sociodemográficas diferentes à diversidade da população portuguesa continental, portanto provavelmente não representariam uma visão acurada desta, considerando as diferenças existentes entre as causas de mortalidade entre esta região insular e Portugal Continental. Por estas razões e dada a previsível diferença na constituição étnica da população da Madeira relativamente ao continente, os resultados deste estudo não podem ser generalizados.

Outra limitação do estudo, foi o número reduzido de participantes com algum tipo de sintomas, como sejam a cefaleia primária, sintomas ansioso-depressivos, transtornos motores ou sensitivos isolados, embora os poucos casos estudados estivessem mais associados a CAC clássicos.

Conclusões

Existe maior percentagem de CAC Clássicos (56.35%) na população madeirense estudada, em comparação aos CAC não clássicos (43.65%), sendo que neste grupo, as variantes apresentaram-se de forma isolada (74.42%) ou combinada (25.58%). Embora fosse exetável pensar que a maior prevalência de CAC clássicos na Madeira poderia dever-se à sua predominância de população caucasiana, isto não constitui um fator determinante, já que em outras populações europeias, segundo estudos consultados, houve maior percentagem de CAC não clássicos^(16,17,25).

O complexo ausência/hipoplasia corresponde a 67,54% do total das variantes, o que permite inferir que o desenvolvimento insuficiente dos segmentos arteriais é dominante, seguido pela origem fetal com 22,81% e minoritariamente representadas estão a fusão e duplicação, ambas com 4.38% e a fenestração com 0,88%.

A maior parte das variantes no presente estudo estava localizada no território da circulação posterior com 65.79% e o restante 34.21%, no território da circulação anterior, sendo o tronco arterial mais afetado a AComP (41.22%); a configuração fetal da circulação posterior (13.2%), artéria trigeminal patente (1.52%) e a fenestração (0,88%), os achados acima descritos no presente estudo são semelhantes em termos percentuais ao descrito na literatura médica consultada^(14,15,21,24,25,29,47). No que diz respeito à evidência entre a maior associação de aneurismas com os CAC não clássicos (62.07%), é comprovada novamente no presente estudo, assim com as MAV (60%).

No presente trabalho os AVC associaram-se minoritariamente a CAC não clássicos (45.24%). Serão necessários estudos que determinem a correlação de variantes de CAC com AVC em Portugal continental, para determinar se a maior prevalência de PW clássico observados na população madeirense estudada, poderia constituir um fator preditor de menor risco de mortalidade para AVC, considerando as diferenças neste tópico entre as duas populações.

Para finalizar, o estudo das variantes anatómicas, não constitui um esforço banal ou por simples interesse académico; de facto, o seu desconhecimento ou desvalorização

está associada a uma taxa significativa dos casos de erros médicos, com a consequente morbimortalidade associada⁽⁶⁰⁾. A abordagem preliminar das intervenções neurocirúrgicas e endovasculares baseadas no conhecimento das variantes anatómicas do PW, poderia melhorar a taxa de sucesso de ditos procedimentos⁽²⁷⁾. O conhecimento médico-científico permite fornecer ferramentas para minorar o efeito devastador das doenças neurológicas e psiquiátricas nas populações humanas, com o auxílio das neurociências clínicas.

Referências bibliográficas

1. Ortiz-Prado E, Banderas-León A, Unigarro L, Santillan P. Oxigenación y Flujo Sanguíneo Cerebral, Revisión Comprensiva de la Literatura. Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, No 1, 2018.
2. Cambier J, Masson M, Dehen H. Neurologia. 7a. ed. (Spanish). Masson: Barcelona; 2000. p.361-398.
3. Latarjet M, Ruiz-Liard M. Anatomia Humana. 3ª. Ed. (Spanish). Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires; 1995. p. 237-260.
4. Snell R. Clinical Neuroanatomy. 7th. Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2010. p.474-500.
5. Prives M, Lisenkov N, Bushkovich V. Anatomia Humana. Tomo III. 4a. ed. (Spanish). Editorial Mir. Moscú; 1985.
6. Ustun C. NEUROwords Dr. Thomas Willis' Famous Eponym: The Circle of Willis. Journal of the History of the Neurosciences. 2005 14 (1): 16–21. doi:10.1080/096470490512553.
7. Bustamante J. Neuroanatomia Funcional. 2a. ed. (Spanish). Celsus: Bogotá; 1994. p. 395-431.
8. Reynoso E, Meli F, Rubino P, Leconte A, Pérez-Rovira M, Salas E. Variaciones del Círculo Arterial Cerebral. Valoración Anatomocirúrgica e Imagenológica por ARM. Estudio de Incidencia Poblacional e Implicancia en la Ocurrencia de la Patología Vasculat. Rev. Argent. Anat. Online 2014; 5(3):92-98.
9. Iqbal S. A Comprehensive Study of the Anatomical Variations of the Circle of Willis in Adult Human Brains Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013 Nov, Vol-7(11): 2423-2427.
10. Milenkovic Z, Vucetic R, Puzic M. Asymmetry and anomalies of the circle of Willis in fetal brain. Microsurgical study and functional remarks. Surg Neurol 1985, 24(5):563-570.

11. Lazorthes G, Gouazé A, Santini JJ, Lazorthes Y, Laffont J. The modelling of the circle of Willis. Role of compressions of the afferent arterial tracts in the movements of the cervical spine and the cephalic extremity. *Neurochirurgie*. Sep-Oct 1971;17(5):361-78.
12. Hartkamp MJ, van Der Grond J, van Everdingen KJ, Hillen B, Mali WP. Circle of Willis collateral flow investigated by magnetic resonance angiography. *Stroke* 30: 2671-2678, 1999.
13. De Silva KR, Silva R, Gunasekera WS, Jayasekera RW. Prevalence of typical circle of Willis and the variation in the anterior communicating artery: A study of a Sri Lankan population. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(3):157-161. doi:10.4103/0972-2327.56314.
14. Li Q, Li J, Lv F, Li K, Luo T, Xie P. 2011. A multidetector CT angiography study of variations in the circle of Willis in a chinese population. *J. Clin. Neurosci*. 18, 379-383.
15. Siddiqi H, Tahir M, Lone KP. Variations in cerebral arterial circle of Willis in adult Pakistani population. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013 Sep;23(9):615-9.
16. Klimek-Piotrowska W, Rybicka M, Wojnarska A, Wójtowicz A, Koziej M, Hołda MK. A multitude of variations in the configuration of the circle of Willis: an autopsy study. *Anat Sci Int*. 2016 Sep;91(4):325-33. doi: 10.1007/s12565-015-0301-2.
17. Icardó et al. Variaciones del Polígono arterial de Willis en la población española. *Archivos de Neurobiol* 1978; 41 (6): 415- 428.
18. Fawcett E, Blackford JV. The Circle of Willis: an examination of 700 specimens; *Journal of Anatomy and Physiology*; 1905, Vol XI, PP. 83.
19. Zaki, SM, Shaaban MH, Abd Al Galeel WA, El Husseiny AAW. Configuration of the circle of Willis and its two parts among Egyptian: a magnetic resonance angiographic study. *Folia Morphol*. Vol. 78, No. 4, pp. 703–709. doi: 10.5603/FM.a2019.0015.
20. Nyasa C, Mwakikunga A, Tembo L, Dzamalala C, Ihunwo AO. Distribution of variations in anatomy of the circle of Willis: results of a cadaveric study of the

Malawian population and review of literature. Pan African Medical Journal. 2021;38(11). 10.11604/pamj.2021.38.11.27126

21. Hernández-Luna J, Casares-Cruz K, Rendón-Macías RE, Licea-Medina D, Castillo-Lima JA. Evaluación con angiorresonancia magnética nuclear de las variantes anatómicas del círculo arterial cerebral. Anales de Radiología México 2015;14:256-261.
22. Latoche- Fernández E. Conformación del Círculo arterial de la base del Cerebro en 139 cadáveres humanos. Archivos Anatómicos de Costa Rica, San José de Costa Rica, Feb. 1992; 01:74.
23. Urbina U, Trujillo-Nelver L, Ruiz SA. Tipos de conformación del polígono de Willis en la base cerebral de cadáveres peruanos. Rev. Per. Neurol - Vol 4. Nº 1-3. 1998.
24. Jones JD, Castanho P, Bazira P, Sanders K. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis. Clinical Anatomy. 2021;34:978–990. <https://doi.org/10.1002/ca.23662>
25. De Caro J, Ciacciarelli A, Tessitore A, Buonomo O, Calzoni A, Francalanza I, Dell'Aera C, Cosenza D, Currò CT, Granata F, Vinci SL, Trimarchi G, Toscano A, Musolino RF, La Spina P. Variants of the circle of Willis in ischemic stroke patients. J Neurol. 2021 Oct;268(10):3799-3807. doi: 10.1007/s00415-021-10454-4. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33786665
26. Malamateniou C, Adams ME, Srinivasan L, Allsop JM, Counsell SJ, Cowan FM, Hajnal JV, Rutherford MA. The anatomic variations of the circle of Willis in preterm-at-term and term-born infants: an MR angiography study at 3T. A.J.N.R. Am. J. Neuroradiol., 2009; 30(10):1955-1962.
27. Shatri J, Bexheti S, Shatri M, Kabashi A, Mucaj S. Anatomical variations in the circulus arteriosus cerebri with clinical importance – Results of an magnetic resonance angiography study and review of literature. J Clin Imaging Sci 2021;11:8
28. Pascalau R, Padurean V, Bartos D, Bartos A. The Geometry of the Circle of Willis Anatomical Variants as a Potential Cerebrovascular Risk Factor. Turk Neurosurg 29(2):151-158, 2019.

29. Serrano-Castro V, Gonzalez-Marcos JR. Anatomía de la vascularización cerebral. In: Castillo-Sanchez J, editor. Manual de Enfermedades Cerebrovasculares. Barcelona: J.R.Prous; 1995. p.1-11.
30. Fernández-Pardal M, Bonardo P. Enfermedad Cerebrovascular Isquémica. In: Micheli F, editor. Neurología. 2a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010. p.39-68.
31. Chuang YM, Liu CY, Pan PJ, Lin CP. Posterior communicating artery hypoplasia as a risk factor for acute ischemic stroke in the absence of carotid artery occlusion. *J Clin Neurosci* 2008;15:1376-81.
32. Mukherjee D, Jani ND, Narvid J, Shadden SC. The role of circle of Willis anatomy variations in cardio-embolic stroke: A patient specific simulation based study. *Annals of Biomedical Engineering*. 2018; 46(8), 1128–1145.
33. Guedes-Campos J. et al. A Neurorradiologia no diagnóstico fisiopatológico da Hemorragia Subaracnoideia- Aneurisma Cerebral. *Acta Médica Portuguesa* 1992;5:519-52.
34. Swatana JP, Sania AF, Swatan H. Anatomical variation of circle of Willis is common in patients with intracranial aneurysm: Initial registry data from tertiary health center, Surabaya, Indonesia. *Abstracts / Journal of the Neurological Sciences* (2017) 945–1128. doi:10.1016/j.jns.2017.08.2684
35. de Gast AN, van Rooij WJ, Sluzewski M. Fenestrations of the anterior communicating artery: incidence on 3D angiography and relationship to aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 2008; 29: 296–98.
36. González X, Landó F. Angiotomografía Cerebral: Variantes anatómicas más frecuentes del Polígono de Willis. Ensayo iconográfico. *Rev. Imagenol.* 2da Ep. Ene/Jun 2014 XVII (2):93 – 97
37. Eftekhari B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? – Results of an anatomical study and review of literature. *BMC Neurology* 2006, 6:22. doi:10.1186/1471-2377-6-22.

38. Holanda MMA, Paz DA, Paz DA, Diniz MJ, Peixoto RL, Maciel TMM. Variações anatómicas na porção anterior do Polígono de Willis. *Revista Saúde e Ciência On line*, 2014; 3(1), 21-34.
39. Dimmick SJ, Faulder KC. Normal variants of the cerebral circulation at multidetector CT angiography. *Radiographics*, 2009; 29: 1027–43.
40. Uchino A, Nomiyama K, Takase Y, Kudo S. Anterior cerebral artery variations detected by MR angiography. *Neuroradiology*, 2006; 48: 647–52.
41. Teal J, Rumbaugh C, Bergeron R. Anomalies of the middle cerebral artery: accessory artery, duplication, and early bifurcation. *Amer J Roentgenol* 1973; 118:534-544.
42. Martinez F, Spagnuolo E, Calvo A, Sgarbi N, Soria V. Variaciones del sector anterior del poligono de Willis, correlación anatomo-angiografica y su implicancia en la cirugía de aneurismas intracraneanos. *Neurocirugía* 2004; 15 : 578-589.
43. Makowicz G, Poniatowska R, Lusawa M. Variants of cerebral arteries – anterior circulation. *Pol J Radiol*, 2013; 78(3): 42-47. doi: 10.12659/PJR.889403
44. Bradac G. *Cerebral Angiography. Normal Anatomy and vascular pathology*. 2nd. ed. New York: Springer; 2014.
45. Van Overbeeke JJ, Hillen B, Tulleken CA. A comparative study of the circle of Willis in fetal and adult life: the configuration of the posterior bifurcation of the posterior communicating artery. *J Anat* 1991;176:45–54.
46. van Raamt AF, Mali W, van Laar PJ, van der Graaf Y. The Fetal Variant of the Circle of Willis and Its Influence on the Cerebral Collateral Circulation *Cerebrovasc Dis* 2006;22:217–224 DOI: 10.1159/000094007
47. Pereira LP, Nepomuceno LAM, Coimbra PP, Oliveira Neto SR, Natal MRC. Persistent trigeminal artery: angio-tomography and angio-magnetic resonance finding. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(3-B):882-885
48. Hernández-Gallego, J. et al. In: Bermejo-Pareja F, editor. *Neurología Clínica Básica*. 2a. ed. Madrid: Zoompin S.L.; 2012. p.71-92

49. Costa-Leite C. Angiorresonância magnética 3D “time-of-flight”. *Radiol Bras* 2004;37(3):III
50. Providência R, Gonçalves L, Ferreira JM. Mortalidade cerebrovascular em Portugal: estaremos a colocar demasiada ênfase na hipertensão e a negligenciar a fibrilhação auricular? *Rev Port Cardiol*. 2013;32(11):905---913
51. Fonseca L. O AVC é a principal causa de morte e incapacidade em Portugal. [Internet]. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. 2021 [citado 8 janeiro 2022]. Disponível em: <https://www.spmi.pt/o-avc-e-a-principal-causa-de-morte-e-incapacidade-em-portugal/>
52. Cárita R. História da Madeira Séc. XV - Volume I. Matriz da Expansão Portuguesa. Imprensa Académica: Funchal, 2014.
53. Portugal. Lei da Investigação Clínica (Lei n.º 49/2018, de 14/08). Lisboa: Assembleia da República; 2014.
54. Macchi C, Catini C, Federico C, Gulisano M, Pacini P, Cecchi F, Corcos L, Brizzi E. Magnetic resonance angiographic evaluation of circulus arteriosus cerebri (circle of Willis): a morphologic study in 100 human healthy subjects. *Ital J Anat Embryol* 1996, 101(2):115-123.
55. Direção Regional de Estatística da Madeira. Em 2018 doenças do aparelho circulatório continuaram a ser a principal causa de morte na Região. [Internet] <https://estatistica.madeira.gov.pt>. 2019. [citado 15 abril 2022]. Disponível em: <https://estatistica.madeira.gov.pt/download-now/social/saude-pt/2015-11-11-15-01-45/saude-noticias-pt/2253-15-11-2019-em-2018-doencas-do-aparelho-circulatorio-continuaram-a-ser-a-principal-causa-de-morte-na-regiao.html>
56. Lazzaro MA, Ouyang B, Chen M. The role of circle of Willis anomalies in cerebral aneurysm rupture. *J Neuro Intervent Surg*. 2011; doi: 10. 1136/ jnis. 2010.004358
57. Eupedia. Mapas de distribución de haplogrupos ADN-Y en Europa, Medio Oriente y África del Norte. [Internet]. <https://www.eupedia.com>. 2021. [citado 6 julho 2022]. Disponível em: https://www.eupedia.com/europe/mapas_de_haplogrupos_ADN-Y.shtml#R1a
58. Grimberg C. Historia Universal. La Edad Media. Tomo IV. Daimon: Madrid, 1979.

59. Castro-Caldas A. Viagem ao cérebro e a algumas das suas competências 2ª ed. Lisboa: Universidade Católica, 2012.
60. Cahill DR, Leonard RJ. Missteps and masquerade in medical academe: clinical anatomists call for action. Clin Anat, 12: 220-222.