



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

CÉSAR EMANUEL DA FONTE BARATA DA SILVA

***MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS -
IMPACTO DAS DIFERENTES OPÇÕES TERAPÊUTICAS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MARCOS DANIEL DE BRITO DA SILVA BARBOSA**

JANEIRO 2015

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS – IMPACTO
DAS DIFERENTES OPÇÕES TERAPÊUTICAS**

César Emanuel da Fonte Barata da Silva *

***Endereço de correio electrónico do autor: cesar.fbsilva@hotmail.com**

ÍNDICE

Resumo.....	04
<i>Abstract.....</i>	05
Introdução.....	07
Metodologia.....	10
Discussão.....	11
• História Natural.....	11
• Terapêutica das MAV's.....	12
• Planeamento terapêutico.....	14
• Radiocirurgia.....	17
• Cirurgia.....	23
• Embolização.....	31
• Decisão Terapêutica.....	36
• ARUBA.....	37
Conclusão.....	38
Agradecimentos.....	40
Lista de acrónimos.....	40
Referências bibliográficas.....	41

RESUMO

As malformações arteriovenosas cerebrais (MAV's) são lesões vasculares complexas, nas quais o sangue arterial flui directamente para a rede venosa, através de múltiplas comunicações fistulosas sem um leito capilar interveniente. São lesões raras e formam um grupo heterogéneo do ponto de vista da angioarquitectura e localização. A etiologia não está esclarecida, mas é mais consensual a hipótese de origem congénita. Fisiopatologicamente representam alterações do desenvolvimento embrionário com a persistência de comunicações entre artérias e veias dentro do plexo vascular primitivo. A hemorragia cerebral é a apresentação sintomática mais comum, seguindo-se a epilepsia, cefaleia crónica e défices neurológicos focais. O diagnóstico pode ser feito com angiografia cerebral, angio-TC ou angio-RMN.

O tratamento actual das MAV's inclui três opções terapêuticas principais: cirurgia, radiocirurgia (RC) e embolização endovascular, com o objectivo de reduzir/eliminar a sintomatologia e preservar o estado funcional do doente, através da obliteração do nidus da MAV. Em casos seleccionados pode também ser feita apenas a observação das lesões, com tratamento médico sintomático. Os benefícios e riscos terapêuticos deverão ser balanceados em cada procedimento individual. Diversos factores podem ser considerados durante o planeamento terapêutico, incluindo factores relacionados com o doente, com as características da MAV e com o tratamento.

A cirurgia é a escolha padrão no tratamento das MAV's, com altas taxas de obliteração completa e com bom prognóstico associado à maioria das MAV's tratadas cirurgicamente. A RC é um método terapêutico eficaz, seguro, minimamente invasivo, com altas taxas de obliteração e com morbidade associada mínima. A embolização endovascular como tratamento primário associa-se a baixas taxas de obliteração, podendo ser também

utilizada como terapêutica adjuvante à ressecção cirúrgica e RC, terapêutica alvo ou terapêutica paliativa.

As MAV's representam um desafio para os clínicos de modo a recomendar o melhor tratamento aos pacientes. A questão torna-se mais relevante em lesões assintomáticas, cuja vantagem da intervenção invasiva é menos consensual. Desta forma foi criado o estudo ARUBA com o intuito de esclarecer se o tratamento das MAV's sem ruptura conduz a um melhor prognóstico a longo prazo, comparativamente com a história natural da doença.

Neste artigo de revisão pretende-se rever de forma actualizada e crítica o que se tem publicado acerca das diversas opções terapêuticas das MAV's, de forma a sistematizar as principais indicações para as diversas apresentações e tipos de MAV's. Tenta-se assim uniformizar linhas de orientação para a decisão terapêutica, aquando do tratamento destas lesões.

ABSTRACT

Cerebral arteriovenous malformations (AVM's) are complex vascular lesions, in which arterial blood flows directly into the venous network through multiple fistulous communications without an intervening capillary bed. These lesions are rare and form a heterogeneous group in terms of angioarchitecture and location. The etiology is unclear, but the most consensual hypothesis is the congenital origin. Physiopathologically represent changes in embryonic development and the continuing communications between arteries and veins within the primitive vascular plexus. Cerebral Hemorrhage is the most common symptom presentation, followed epilepsy, chronic headache and focal neurological deficits. The diagnosis can be made with cerebral angiography, CT angiography or angio-MRI.

The current treatment of AVM's three main treatment options include: surgery, radiosurgery (RC), and endovascular embolization, in order to reduce / eliminate the

symptoms and to preserve the functional status of the patient by occluding the nidus of the AVM. It is also possible the observation of lesions with medical symptomatic treatment. The benefits and treatment risks should be balanced in each individual procedure. Several factors can be considered during the therapeutic planning, including factors related to the patient, with the MAV features and treatment.

Surgery is the standard choice for the treatment of AVM's, with high rates of complete obliteration and with good prognosis associated with most of the MAV's treated surgically. The RC is an effective therapeutic method, safe, minimally invasive, with high rates of obliteration and with minimal associated morbidity. Endovascular embolization as primary treatment is associated with low rates of obliteration and can also be used as adjunctive therapy to surgical resection and RC, targeted therapeutic or palliative therapy.

Recommending the best treatment to AVM's is a challenge for clinicians. The question becomes more relevant in asymptomatic lesions, whose advantage of invasive intervention is less agreement. Thus ARUBA study was designed in order to clarify the treatment of AVM's without rupture leads to better long-term prognosis compared with the unnatural history of the disease.

This review article aims to review in an updated and critical what has been published about the various treatment options of AVM's, in order to systematize the main indications for the various presentations and types of AVM's. So it tries to standardize guidelines for therapeutic decision when treating these injuries.

PALAVRAS-CHAVE: Malformações Arteriovenosas Cerebrais, Cirurgia, Radiocirurgia, Embolização endovascular

INTRODUÇÃO

As MAV's são lesões vasculares complexas, nas quais o sangue arterial flui directamente para a rede venosa, através de múltiplas comunicações fistulosas sem ter um leito capilar interveniente.(1-3) Formam um grupo heterogéneo de lesões, variando na sua angioarquitectura, tamanho e localização. Podem ser classificadas segundo a escala de Spetzler-Martin (SM), publicada no ano de 1986 e a sua modificação em 2003, de acordo com tamanho do nidus, a eloquência do tecido cerebral adjacente e a drenagem venosa profunda. Esta escala foi criada como preditiva de morbilidade e mortalidade cirúrgica, mas é uma ferramenta essencial na decisão terapêutica das MAV's.(4,5)

As MAV's são raras, com uma incidência entre 0,89 e 1,34 casos por 100.000 pessoas/ano. A incidência tem aumentado progressivamente, reflectindo o aumento da utilização de novas técnicas de imagiologia que permitem o diagnóstico de MAV's assintomáticas. A prevalência total é difícil de determinar, já que muitos casos assintomáticos não são diagnosticados,(2) estimando-se pelo menos 10 em cada 100.000 adultos.(6) Há ligeiro predomínio no sexo masculino e a idade de apresentação situa-se normalmente entre os 20-40 anos, apesar de poderem manter-se assintomáticas.(7)

A etiologia das MAV's não está esclarecida. Contudo, a hipótese de origem congénita é neste momento a mais consensual, ocorrendo durante o período embrionário ou fetal.(3) Na maioria dos casos não são hereditárias, embora tenham sido reportados casos de ocorrência familiar, não sendo conhecidos com precisão os mecanismos patogénicos.(2,3,6) Durante o desenvolvimento, as MAV's podem crescer, estabilizar ou regredir.(6)

Diferentes teorias propõem que as MAV's representam alterações do desenvolvimento embrionário com a persistência de comunicações entre artérias e veias dentro do plexo vascular primitivo:

- Derivam de uma anomalia por capilaropatia proliferativa;(3)
- Coalescência de capilares, no início do desenvolvimento vascular (7-9 semanas);(6)
- Resulta da disfunção do processo de remodeling nas junções entre capilares e veias;(3)
- Representam angiomas venosos cerebrais fistulizados.(3,6)

Os ramos arteriais distais são os mais comumente envolvidos nas MAV's. Este local apresenta remanescentes de múltiplas comunicações inter-arteriais que cobrem a superfície cerebral durante o estado lisencefálico. Durante a 29ª semana de gestação há regressão das estruturas arteriais originais, dando origem às artérias leptomeníngicas, sugerindo que as MAV's se originam potencialmente após esta transformação.(3)

Sob o ponto de vista fisiopatológico, a falta de uma maior resistência vascular criada normalmente por capilares de pequeno diâmetro, e a transmissão directa da pressão arterial para as estruturas venosas levam a um marcado aumento do fluxo sanguíneo e resultante dilatação e tortuosidade dos vasos do nidus. O stress hemodinâmico permanente leva a angiopatia que pode originar diversas alterações como: inversão do fluxo venoso, hipertensão venosa e hipoperfusão das regiões que circundam a malformação arteriovenosa cerebral.(3,6)

As artérias que alimentam a lesão são tipicamente dilatadas, espessadas e com hipoplasia da lâmina média e elástica. Os vasos de drenagem venosa da lesão apresentam espessamento da parede e hipoplasia muscular e elástica.(3)

A hemorragia cerebral é a apresentação sintomática mais comum, em 38-71% dos pacientes.(3,8-10) Segue-se a epilepsia, apesar de muito menos frequente.(8) Contudo, com o aumento da disponibilidade de meios de diagnóstico não invasivos, cada vez mais se detectam MAV's assintomáticas, mudando o padrão ocorrido há algumas décadas em que mais de 70% se apresentavam sintomáticas com hemorragia cerebral, aquando do diagnóstico.(2,9) A sintomatologia é muito heterogénea, reflectindo a variedade anatómica, de localização e da angioarquitectura das MAV's.(3)

Embora causem apenas 2 a 4% das hemorragias cerebrais(8,9), as MAV's representam cerca de um terço dos AVC's hemorrágicos em adultos jovens.(2) Cerca de 18% dos pacientes sem hemorragia prévia sofrem hemorragia subsequente num intervalo médio de 8,2 anos de observação.(11) As taxas de mortalidade e morbidade permanentes causadas por hemorragia variam entre 5 a 25% e entre 10 a 40% respectivamente.(2,8,9,12) Vários factores de risco independentes associam-se a hemorragia como: tamanho reduzido, drenagem venosa profunda, localização profunda e infratentorial, baixo número de veias de drenagem, associação com hipertensão, género masculino e associação a aneurismas nas artérias aferentes, nidus e veias de drenagem.(2,10) O risco total de hemorragia varia entre 0,9-34,4%, com um risco anual de hemorragia de 2-4%, dependendo da presença ou não de factores de risco.(3,10)

A segunda apresentação sintomática mais comum é a epilepsia.(3) Entre 18 a 40% dos pacientes são diagnosticados devido às convulsões, contudo, menos de 1% de todos os episódios convulsivos são provocados por MAV's. As características associadas com epilepsia incluem tamanho grande, localização no território da artéria cerebral média e localização cortical do nidus.(2)

Outros sintomas menos frequentes incluem cefaleia crónica, em 6-14% dos pacientes(2) e défices neurológicos focais devido ao efeito de massa ou distúrbios hemodinâmicos, como roubo vascular, em 3-15% dos pacientes.(3,9)

A proporção de pacientes com diagnóstico acidental de MAV's tem crescido desde cerca de 2% nos primeiros estudos sobre MAV's até cerca de 10% em estudos contemporâneos.(3)

Para o diagnóstico das MAV's a angiografia cerebral é o exame-padrão, permitindo uma avaliação detalhada das MAV's no que respeita a morfologia, localização do nidus, presença e localização de aneurismas associados e padrão hemodinâmico, pelo que é usado

para o diagnóstico e planeamento terapêutico.(3,13) Outras técnicas diagnósticas podem ser utilizadas, nomeadamente TC, angio-TC, RM e angio-RM. Contudo são limitados na sua sensibilidade e capacidade de detalhar a arquitectura da lesão. Uma primeira avaliação é frequentemente realizada utilizando TC ou RM, já que permitem identificar MAV's de grandes dimensões e avaliar outras patologias cerebrais que causam sintomatologia semelhante.(3) Embora a angio-TC permita uma avaliação mais detalhada das MAV's, a angio-RM permite uma melhor visualização das estruturas adjacentes, permitindo localizar a lesão. A tractografia por RM com estudo funcional e a PET podem também ser úteis em MAV's na proximidade de áreas cerebrais eloquentes.(1,3)

O tratamento actual das MAV's inclui três opções terapêuticas principais: a cirurgia, radiocirurgia estereotáxica e embolização endovascular, podendo também ser feita apenas observação das lesões, com tratamento médico sintomático.(1,14)

Neste trabalho de revisão, pretende-se apresentar uma revisão atualizada e crítica do que se tem publicado sobre as diversas opções terapêuticas utilizadas no tratamento das MAV's, salientando as melhores indicações para as diversas apresentações e para os vários tipos de MAV's

METODOLOGIA

Este trabalho teve por base uma pesquisa bibliográfica realizada na Biblioteca Central dos Hospitais da Universidade de Coimbra através da plataforma PubMed.

Foi solicitada uma pesquisa que incluísse: artigos de revisão mais genéricos que possibilitassem a realização de uma introdução teórica acerca das malformações arteriovenosas cerebrais; artigos de revisão mais teóricos específicos de cada opção

terapêutica; estudos de revisão e séries com principais resultados no seguimento de pacientes com malformações arteriovenosas sujeitos aos diversos tipos de tratamento.

Na pesquisa foram seleccionados inicialmente apenas artigos publicados nos últimos 5 anos e escritos em português, inglês ou espanhol. Foram encontrados 386 artigos, dos quais posteriormente foram seleccionados 80, de acordo com o título e *abstract*.

De salientar que referências bibliográficas existentes nos artigos encontrados na pesquisa abriram ainda mais o leque de artigos usados para a realização desta revisão científica.

Os tipos de estudo presentes nas referências bibliográficas englobam artigos de revisão, meta-análises, estudos retrospectivos e um estudo prospectivo randomizado.

DISCUSSÃO

HISTÓRIA NATURAL

Sem intervenção terapêutica, a morbidade e mortalidade das MAV's por ano é de cerca de 2,7%, mantendo-se esta percentagem estável ao longo dos anos.(9,15) Cerca de 18% dos pacientes sem hemorragia prévia sofrem hemorragia subsequente num intervalo médio de 8,2 anos de observação.(11)

Ondra *et al* seguiram 160 pacientes com MAV's assintomáticas, cuja idade média de apresentação foi aos 33 anos. A taxa de hemorragia foi de 4% ao ano com uma média de 7,7 anos desde o diagnóstico até à ocorrência de hemorragia.(9)

Mais recentemente, a meta-análise conduzida por Bradley *et al*, que englobou nove estudos populacionais e um universo de doentes mais alargado (3923 doentes) tentou perceber mais pormenorizadamente a história natural das MAV's.(16) A apresentação sintomática mais

frequente foi a hemorragia, em 52%, seguido de episódios convulsivos em 27%. A taxa anual de hemorragia fixou-se em 3%, com uma taxa inicial de ruptura de 2,2% ao ano e taxa de recorrência de ruptura de 4,5% ao ano.(8,17,18). Cerca de 18% das MAV's estavam associadas a aneurismas (metade nas artérias aferentes ao nidus da lesão), verificando-se uma forte correlação entre apresentação hemorrágica e a presença de aneurismas concomitantes.(19–21) A taxa de hemorragia passa de 2,4% sem aneurismas para cerca de 8,3%, quando se associam aneurismas às MAV's.(22) Outros factores de risco relacionados significativamente com a hemorragia foram: hemorragia prévia, localização profunda e drenagem venosa exclusivamente profunda.(8,10,18,23) A localização e drenagem venosa profundas da lesão elevam o risco hemorrágico ao apresentarem maiores gradientes de pressão ao nível do nidus.(8,17) A hemorragia tem-se associado a uma morbilidade de 30-50% e a uma mortalidade de 10-30%, sendo que um estudo mais recente mostrou evidências de taxas significativamente mais baixas.(14) Apesar, de classicamente, o sexo masculino, o tamanho reduzido e a idade avançada serem apontados como factores de risco para hemorragia, estes achados não são uniformes a todos os estudos.(16)

TERAPÊUTICA DAS MAV'S

O planeamento do tratamento deve seleccionar uma ou mais opções de tratamento com os melhores resultados para o doente de acordo com: factores individuais do doente, da equipa neurocirúrgica responsável pelo tratamento, características específicas da MAV e opções do doente.(14)

As altas taxas de morbilidade e mortalidade justificam o tratamento invasivo das MAV's sintomáticas. Contudo o tratamento das MAV's assintomáticas é ainda controverso, e a decisão terapêutica destas lesões representa um desafio para os especialistas.(3,24)

O tratamento definitivo das MAV's tem como objectivo reduzir/eliminar a sintomatologia e preservar ou maximizar o estado funcional do doente através da obliteração completa do nidus da MAV. Uma vez indicada a intervenção terapêutica, os benefícios e riscos terapêuticos deverão ser balanceados em cada procedimento individual.(14)

A escassez de dados e a inexistência de um estudo randomizado rigoroso que permitisse comparar as diversas terapêuticas, não permitiu até ao momento a realização de uma padronização da decisão terapêutica.(24)

A meta-análise realizada por Mossa-Basha *et al*(12) englobou 137 estudos e revelou as terapêuticas mais utilizadas: 48% RC, 29% cirurgia, 10% embolização, 5% radioterapia externa fraccionada e 8% terapêutica multimodal. Foram observadas complicações severas em 5,1-7,4% no pós-tratamento, contudo o número de fatalidades e complicações após os tratamentos tem diminuído, devido ao avanço das técnicas utilizadas e à maior experiência.

A única possibilidade de cura é alcançada com a obliteração completa da lesão, sendo a terapêutica-padrão a ressecção microcirúrgica.(1) MAV's simples, pequenas, superficiais, com drenagem venosa superficial e em áreas cerebrais não eloquentes são as mais indicadas para ressecção cirúrgica.(25)

Há situações específicas, como MAV's pequenas e profundas em estruturas cerebrais eloquentes, onde a cirurgia não pode ser utilizada como terapêutica primária, sendo preferível nestes casos a embolização ou a radiocirurgia. A radiocirurgia é preferível em MAV's com nidus compacto com 3 ou menos cm de diâmetro e pode levar a obliterações completas em 50-80% a 3 anos.

A embolização pode ocluir completamente a lesão em MAV's seleccionadas e pode ser utilizada para redução das MAV's antes de radiocirurgia ou neurocirurgia.(25) No entanto, os resultados de obliteração completa são inferiores, com resultados reportados entre os 10 e 20%.(70-72)

Em casos específicos de MAV's gigantes (graus SM IV e V) junto a regiões cerebrais críticas que não têm indicação terapêutica deve ser realizada a observação das lesões, já que o tratamento seria mais lesivo do que a história natural da doença.(1)

PLANEAMENTO TERAPÊUTICO

Cada doente deve ser avaliado individualmente, de acordo com as diversas modalidades terapêuticas que lhe poderão ser instituídas. Diversos factores podem ser considerados durante o planeamento terapêutico das MAV's, incluindo factores relacionados com o doente, com as características das MAV's e com o tratamento.(1)

Entre os factores que influenciam positivamente o prognóstico no tratamento das MAV's estão a idade, localização em territórios não eloquentes e SM de grau menor ou igual a III.(5,26)

Tem de ser feita uma avaliação criteriosa de modo a que o tratamento da lesão não aprofunde maior risco ao doente do que a história natural da doença, já que a erradicação das MAV's pode assumir riscos de lesão parenquimatosa cerebral.(24)

FACTORES RELACIONADOS COM AS MAV'S

O tipo de tratamento a instituir em cada caso de MAV tem de ter em conta factores específicos da lesão como: tamanho, localização, anatomia angiográfica e associação com anormalidades, como aneurismas, fístulas, estenoses ou oclusões de vasos de drenagem venosa.(1,27)

Para estimar o risco cirúrgico usa-se a, já referida, classificação de SM, que tem em conta o tamanho, localização e presença de drenagem profunda nas MAV's.(4)

Localização: A relação com áreas corticais eloquentes influencia a estratégia terapêutica das MAV's. Quando localizadas no tronco cerebral, cerebelo, gânglios da base ou córtex sensitivo-motor têm um risco aumentado de hemorragia e morbidade associada.(28) No entanto, a utilização de potenciais evocados motores intra-operatórios, estimulação cortical e técnicas imagiológicas funcionais, permitem uma ressecção mais segura.(27,29) Desta forma, todas as modalidades terapêuticas devem ser consideradas em lesões localizadas em regiões de córtex eloquente. Contudo, se houver envolvimento hemisférico difuso ou envolvimento cerebral bilateral podem não ter indicação terapêutica invasiva, passando o tratamento a ser paliativo para alívio dos sintomas.(27)

Dimensão: Pensa-se haver uma relação entre tamanho reduzido e maior risco hemorrágico, por estarem associadas a pressões mais altas na artéria que alimenta o nidus.(30) No entanto, trata-se de uma questão controversa, já que ao serem de mais difícil diagnóstico e na maioria das vezes assintomáticas, as de menor tamanho só são diagnosticadas aquando da apresentação hemorrágica, apresentando taxas de hemorragia maiores quando comparado com as de maiores dimensões.(1) As MAV's gigantes são mais susceptíveis a isquemia por diminuição da compensação auto-regulatória causada pelo estado de dilatação prolongada. Tal deve-se ao fluxo de alta pressão persistente existente nestas lesões.(27) O tratamento das MAV's gigantes é baseado na localização, extensão e estado geral do doente. Nestes casos, a terapia endovascular adjuvante pode ser realizada para redução de volume, realizando-se cirurgia ou RC subsequentemente, apesar da associação com a RC dever ser evitada, tendo em conta os piores resultados associados. Em muitos casos de MAV's gigantes sintomáticas uma estratégia terapêutica multimodal demonstra bons resultados.(31)

Drenagem venosa: A drenagem profunda é um factor de risco importante para hemorragia, tal como drenagem por veia única e alterações como estenose ou torção.(1,32)

Associação a aneurismas: A associação com aneurismas está presente em 18-25% dos doentes, sendo mais predominante em MAV's corticais frontais e occipitais e menos em MAV's profundas como nos gânglios da base ou no tronco cerebral. Há um risco maior de ruptura e hemorragia das MAV's quando há aneurismas intranidais envolvidos.(27) O tratamento deve ser focado no aneurisma, se este for a causa da hemorragia. Na ausência de hemorragia, os aneurismas intranidais ou distais à MAV podem regredir com o tratamento das MAV's.(33)

FACTORES RELACIONADOS COM O DOENTE

O primeiro factor dependente do doente a considerar é a idade. Um doente jovem terá mais benefício de cura e alívio sintomático a longo termo, tendo em conta o risco cumulativo de ruptura durante o restante número de anos expectável de vida do doente.(1,27) Este risco pode ser calculado com a seguinte fórmula: $105 - \text{idade do doente}$.(34) O estado geral de saúde dos doentes é também importante numa avaliação pré-operatória, sendo que comorbilidades podem reduzir a longevidade do doente e impossibilitar a cirurgia. As ocupações e estilo de vida do doente devem também ser tidas em conta.(1)

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

RADIOCIRURGIA

A RC é uma técnica de radioterapia com grande precisão que administra uma elevada dose única de radiação num volume alvo pequeno, como uma MAV.(36,37)

Vários sistemas têm sido desenvolvidos para alcançar este resultado, incluindo: acelerador linear (sistema LINAC®), GammaKnife® e aceleradores de partículas pesadas, como prótons(Proton-Beam®).(36–38)

O sistema LINAC® acelera electrões que, ou interagem directamente com o tecido alvo, ou produzem feixes de raio X, possibilitando intensidade modulada dos feixes.(37,38)

O sistema GammaKnife® usa o cobalto como fonte radioactiva e dirige a radiação através de uma matriz circular que conflui os feixes num único ponto.(36) Desta forma permite uma elevada conformação para lesões pequenas.(37,38)

O sistema ProtonBeam® resulta da aceleração de prótons que interagem com o tecido alvo. Ao usar os prótons, que têm maior massa, é possível o tratamento de lesões mais volumosas, mais profundas e o uso de doses maiores sem dano do tecido adjacente, tendo em conta o efeito Bragg's peak.(36–39)

Segundo vários estudos, os diversos sistemas de RC mostram-se equivalentes no sucesso terapêutico das MAV's.(36,40)

Em associação com a fonte de radiação, a RC envolve um sistema de navegação que permite que a radiação incida com precisão. A solução inicial foi uma estrutura estereotáxica que, quando fixa ao crânio, providencia coordenadas de referência – quadro estereotáxico de Lecksell. Outros sistemas utilizam máscaras termoplásticas para minimizar o movimento ou

sistemas imagiológicos que adaptam a posição em tempo real para melhorar a precisão da técnica.(36)

Objectivos e mecanismos da RC

A RC é um método terapêutico eficaz, seguro, minimamente invasivo e com morbidade associada mínima. O seu objectivo é a obliteração completa de uma MAV, controlando os sinais e sintomas e prevenindo a HIC.(41)

Este procedimento tem altas taxas de obliteração, principalmente em lesões pequenas, e é feito em duas etapas.(36,40) Inicialmente a RC danifica células endoteliais, músculo liso vascular e matriz extracelular.(36,37) Por fim leva a trombose e necrose dos vasos da MAV, uma resposta duradoura, que dura pelo menos 10 anos após o tratamento. A obliteração pode classificar-se em ausente, parcial e completa, sendo que a RC requer uma média de 20 meses para alcançar uma obliteração de >95%.(36,37) Assim, devido ao seu tempo de latência, não é normalmente utilizada em MAV's com apresentação hemorrágica.(36)

A obliteração depende da precisão na irradiação do nidus da MAV. Desta forma o planeamento terapêutico é feito com RM e TAC de alta resolução, para definição da lesão e estruturas adjacentes.(36)

De salientar que os vasos patológicos do nidus parecem ser mais sensíveis à radiação do que os vasos cerebrais normais.(37)

Indicações

São utilizadas diversas escalas para determinar o papel da RC como opção terapêutica. Nas MAV's sem hemorragia a selecção pode ser feita através de diversas escalas de

classificação das MAV's, como a escala SM, SMM, Pittsburgh e a escala de MAV baseada na radiocirurgia (Radiosurgery – based AVM score – RBAS), que se baseiam maioritariamente no tamanho e localização da lesão.(36,42) O esquema de RC será balanceado em função desses critérios de forma a conformar a homogeneidade no volume alvo adequados, sem compromisso dos tecidos normais envolventes.(37)

A microcirurgia mantém-se a terapia-padrão para o tratamento das MAV's, contudo MAV's de graus SM III a V e que implicam risco cirúrgico elevado podem ser tratadas por RC.(36,37) Na verdade constitui uma terapêutica alternativa importante para MAV's pequenas e inoperáveis em regiões eloquentes como gânglios da base, tálamo, cápsula e tronco cerebral.(40,41) No entanto, caso as lesões tenham mais de 15cm³, cerca de metade apresenta novos défices neurológicos ou obliteração incompleta quando tratados com RC, pelo que podem requerer terapêutica multimodal.(42) Nestes casos a embolização pode reduzir o tamanho do nidus e facilitar a obliteração por RC apesar de estar associado a menores taxas de obliteração completa da RC.(41,43)

Os doentes com história prévia de hemorragia não são candidatos ideais para RC, já que está associada ao aumento do risco hemorrágico, passando de um risco anual de 2% para 4,5%. Contudo pode ser o tratamento de escolha se os riscos de cirurgia ou observação forem altos.(36)

Resultados

A RC pode levar ao controlo dos sintomas e prevenir a morbilidade e mortalidade associada às MAV's, principalmente devido à prevenção da hemorragia. A hemorragia pode ocorrer após RC, principalmente durante o período de latência antes da obliteração completa do nidus.(41) Estudos recentes (36,37) revelam que o risco de hemorragia não se altera ou

diminui residualmente durante o período de latência, sendo que outros estudos defendem um aumento do risco no mesmo período.(37)

Como referido anteriormente, a taxa anual de hemorragia em MAV's não tratadas ronda os 2-4%(9,43), sendo que após tratamento radiocirúrgico fixa-se em 1,14-2,2%. Em MAV's favoráveis (superficiais, compactas, com drenagem venosa superficial e sem hemorragia prévia) a incidência reduz para aproximadamente 1%.(40,43,44) Esta incidência anual de hemorragia mantém-se apenas durante o período de latência anulando-se após a obliteração completa da lesão.(36,41)

A percentagem global de obliteração completa varia bastante na literatura, oscilando entre 50 e 89%, dependendo das características das MAV's.(37,41,43,45,46)

O tempo médio de obliteração completa das MAV's fixa-se nos 29 meses, variando entre 6,1 a 88,5 meses.(41)

Mesmo com um tratamento de RC óptimo, pelo menos 12% das MAV's não são completamente obliteradas, necessitando de repetição de RC, que permite a obliteração completa em cerca de 34,1% numa média de 109 meses.(36)

A obliteração é favorecida em MAV's com graus SM mais baixos, de menores dimensões, com doses administradas superiores, localização em regiões cerebrais não eloquentes, sem hemorragia prévia, drenagem venosa superficial e em doentes do sexo masculino com menos de 65 anos.(37,40,41,43,45)

As lesões mais pequenas permitem um rápido decaimento da dose periférica, poupando mais tecido cerebral normal e minorando os efeitos secundários.(37) MAV's de maiores dimensões associam-se a taxas de obliteração mais baixas e a um aumento dos défices relacionados com o tratamento.(30,36)

A história de embolização prévia pode também influenciar negativamente a taxa de obliteração, sendo contudo uma conclusão controversa e não transversal aos estudos

analisados.(37,40,45) Possíveis razões incluem potencial revascularização de áreas irradiadas do nidus provocadas pela embolização ou delineação subótima da lesão por artefactos produzidos pelo material de embolização.(37)

Finalmente, a obliteração do nidus e hemorragia das MAV's estão também associadas com a dose de radiação marginal, homogeneidade da dose e fracção do nidus tratado, mas não com o sistema de RC utilizado.(36)

O sucesso global da RC engloba a obliteração completa da MAV, sem hemorragia pós-terapêutica ou sintomas permanentes associados à RC e são alcançados em cerca de 64% dos doentes, segundo algumas meta-análises.(45)

Os resultados clínicos revelam que em cerca de 7,2% dos doentes há melhoria do quadro clínico neurológico, em 6,8% há uma deterioração e 86% mantêm-se neurologicamente idênticos ao estado pré-RC.(43)

Complicações e limitações

Para além dos possíveis efeitos adversos e complicações, a maior limitação da RC é o tempo de latência até à obliteração completa do nidus. Isto porque, embora a obliteração completa elimine o risco hemorrágico, o tempo de latência que a precede expõe o doente a uma extensão da duração do risco.(36)

Mas a RC tem também os seus próprios riscos, como a lesão de tecidos adjacentes saudáveis induzidos pela radiação com repercussão na RM em 16,2-48,6% dos casos, sendo cerca de 8,1-13,7% sintomáticos e 2% com défices permanentes.(36,43,45,46) Estas lesões podem levar a défices neurológicos, alopecia, convulsões *de novo*, hipertensão intracraniana ou até complicações fatais em 0,1% dos casos.(36,40,43,45,47) O edema intracraniano focal estima-se ocorrer em cerca de 40% dos doentes, revelando-se na maioria assintomático e

resolvido sem instituição de terapêutica.(37,47) Podem também formar-se quistos pós-RC, em cerca de 2,3% dos doentes tratados.(43)

A taxa de morbidade pós RC ronda os 6,8% (um terço dos quais representa o aumento da frequência de convulsões), sendo o risco anual de morte devido a hemorragia de 0,6-1,3%.(40)

As MAV's de grandes dimensões (>40cm³) podem requerer doses de radiação muito altas para os tecidos adjacentes ou subterapêuticas para o nidus da lesão. Uma solução proposta foi a radiocirurgia fraccionada em múltiplas sessões, permitindo doses baixas de radiação dos tecidos vizinhos, enquanto se mantêm doses terapêuticas no nidus.(36,37) Vários críticos desta técnica sugerem que o tempo entre a primeira e segunda sessões terapêuticas podem expor o doente a um maior risco hemorrágico.(36)

No caso das MAV's localizadas em regiões cerebrais críticas poderão existir limitações em relação à dose prescrita, optimização da RC, risco de sequelas e taxa de obliteração esperada.(37)

Follow-up

O *follow-up* do doente é fulcral, não só através de uma análise do ponto de vista imagiológico, mas também pela realização de um exame neurológico completo. Nesta fase é avaliado: o grau de obliteração, a ocorrência de hemorragia, o *outcome* funcional (melhoria, agravamento ou aparecimento de novos défices neurológicos), ocorrência de edema intracraniano focal, radionecrose e o aparecimento de uma neoplasia *de novo*.(36)

CIRURGIA

A ressecção microcirúrgica é a escolha padrão no tratamento das MAV's, tendo um efeito terapêutico imediato e potencialmente curativo.(48) Geralmente associa-se a excelentes resultados terapêuticos, com altas taxas de obliteração completa das MAV's, caso se faça uma cuidada selecção dos doentes, um plano cirúrgico meticuloso e uma boa execução técnica, principalmente em lesões de pequenas dimensões e em regiões não-eloquentes.(3,4,14)

As suas limitações incluem a inacessibilidade anatómica sem défice neurológico acrescido pelo corredor cirúrgico utilizado, ressecção de tecido cerebral normal, trombose de vasos cerebrais e possibilidade de hemorragia intraoperatória.(3) Apesar destas possíveis limitações, esta opção terapêutica está associada, na maioria dos casos, a um prognóstico favorável.(4)

Objectivos

A cirurgia, quando efectuada com sucesso, conduz a uma ressecção total da lesão, eliminando de imediato o risco hemorrágico e diminuindo os défices neurológicos. É geralmente electiva, exceptuando doentes com hemorragia intracraniana ou com hidrocefalia secundária a hematoma/hemorragia intraventricular que pode implicar a concomitância de sistema de derivação do liquor.(1,14)

Classificação cirúrgica das MAV's

Cirurgicamente, as MAV's podem ser divididas em: lesões corticais (superficiais) ou subcorticais (profundas). As lesões corticais podem estar limitadas ao córtex ou atravessar a

substância branca e transpor a camada subependimal para o interior dos ventrículos. As lesões subcorticais são encontradas na substância branca profunda, com ou sem, extensão para a superfície ventricular; nas estruturas de substância cinzenta profundas ou dentro dos ventrículos (MAV's coróides).(48)

Indicações

Os principais determinantes major para a selecção de doentes para cirurgia são a angioarquitectura e localização da MAV, tal como a idade e o estado neurológico do doente.(14,24,48)

Apesar de ter excelentes resultados terapêuticos em MAV's de pequenas dimensões e em regiões não-eloquentes, a cirurgia não é apropriada para todos os doentes.(14)

A idade é o principal determinante do risco hemorrágico e da tolerância do doente à cirurgia. Os doentes mais idosos e com comorbilidades associadas são então maus candidatos cirúrgicos.(48)

Determinar a operabilidade de uma lesão é, por outro lado, uma questão mais complexa dada a heterogeneidade anatómica das MAV's. Esta análise é simplificada através das escalas de classificação SM e SMM, que se mostram preditivas do sucesso cirúrgico, sendo que a graus SM mais elevados estão associadas morbidades e mortalidades mais elevadas.(1,4,49) As lesões de grau I e II, que representam cerca de 42% das MAV's são geralmente mais favoráveis a uma ressecção cirúrgica, particularmente se associar história de hemorragia, ao ter baixa morbidade e mortalidade cirúrgica e por remover o risco de recorrência de hemorragia sem período de latência.(14,48) Nas suas séries originais de 100 casos, Spetzler and Martin não reportaram morbidade às MAV's de grau I e reportaram apenas 5% de morbidade nas de grau II.(4) Por outro lado, às lesões de grau IV e V estavam

associadas morbilidades de 27 e 31%, respectivamente, sendo que nestes casos uma abordagem multimodal individualizada só será recomendada se a intervenção se prever benéfica.(4,14) Assim, ao contrário das lesões de grau I e II, as de grau IV e V não são favoráveis a uma ressecção cirúrgica, pelo que esta não é recomendada.(48) As lesões de grau III representam um grupo vasto de transição entre as lesões favoráveis (I e II) e as menos susceptíveis de ressecção cirúrgica (IV e V). É nestes casos que a decisão terapêutica será menos linear e terá de ter em conta uma avaliação individual criteriosa, já que estão associadas a um aumento da dificuldade técnica da cirurgia e potencial morbilidade. Geralmente são tratadas com cirurgia ou RC, com ou sem embolização adjuvante.(14,48) Nas séries de Spetzler-Martin estavam associadas a uma morbilidade de 16%.(4) Lawton *et al* estudaram em detalhe 76 MAV's de grau III e propuseram uma alteração da classificação SM de modo a potenciar a selecção cirúrgica destas lesões.(49) Segundo esta nova classificação as MAV's de grau III dividem-se em: pequenas (S1V1E1), médias/profundas (S2V1E0) e médias/eloquentes (S2V0E1). As lesões S1V1E1 e S2V1E0 são ainda favoráveis à ressecção cirúrgica e representam cerca de 64% de todas as MAV's grau III.(49) Assim, somando as lesões de grau I e II às favoráveis de grau III atinge-se uma proporção de cerca de 62% de MAV's que são favoráveis à ressecção cirúrgica.(48,49)

Numa outra classificação, a classificação de SMM, as lesões de Grau III são divididas em Grau IIIA e IIIB. Para as lesões de Grau IIIA (>6cm) é preconizada na maior parte dos estudos a embolização endovascular, seguida de cirurgia. Nas lesões de Grau IIIB é aconselhada a RC.(14)

Para além destas escalas de classificação, outros factores podem afectar esta decisão terapêutica. Lawton *et al* propuseram um aprofundamento dos critérios de selecção considerando idade avançada, comorbilidades, nidus difuso e suprimento arterial profundo como preditores negativos de cirurgia.(5) Como exemplos da incorporação destes critérios

temos doentes com MAV's grau I e II com condições médicas graves, como doença coronária grave que devem ser tratados com RC. Pelo contrário, pacientes com MAV's de grau IV previamente tratadas com embolização e RC repetidas e com hemorragias recorrentes tornam-se candidatos a ressecção cirúrgica.

O modo de apresentação sintomática é também um factor importante na selecção do tratamento, sendo a principal prioridade cirúrgica as MAV's com hemorragia ou com maior risco hemorrágico. O risco anual hemorrágico das MAV's ronda os 2-4%(9,22), sendo que aumenta para 6-18% no primeiro ano após uma primeira hemorragia e chega até aos 25% no primeiro ano após a segunda hemorragia.(14)

Quando os riscos terapêuticos se sobrepõem aos benefícios, deve ser feita uma avaliação individualizada de cada doente e lesão, em detrimento de algoritmos de tratamento e escalas de classificação.(14)

Pré-operatório

As MAV's devem ser avaliadas imagiologicamente através da realização de TC, RMN e angiografia cerebral, avaliando a sua anatomia, arquitectura, hemodinâmica e associação com aneurismas. A TAC permite identificar hemorragias agudas ou crónicas, calcificações e localização de material embólico. A RMN permite uma melhor avaliação do parênquima adjacente. A angiografia pormenoriza a vasculatura das artérias que alimentam a lesão e as veias de drenagem, avaliando a hemodinâmica da lesão.(14,48)

A embolização endovascular adjuvante pode ser realizada previamente à cirurgia em casos específicos. Apesar de associada a uma morbilidade de 3% e mortalidade de 1%, tem modificado radicalmente a cirurgia das MAV's mais complexas, principalmente com artérias em posições profundas ou inacessíveis. Esta técnica adjuvante é utilizada para reduzir o

tamanho da MAV, demarcar o território arterial de uma MAV localizada em córtex eloquente, obliterar um aneurisma associado ou para reduzir o fluxo sanguíneo em lesões hiperdinâmicas. A embolização pré-operatória conduz a uma redução do tempo cirúrgico, da necessidade de transfusão, da morbidade e da mortalidade.(14) Normalmente para não sobrepor o risco é feito um intervalo de 7-10 dias entre os dois procedimentos. (14,48)

Associação com aneurismas

Aproximadamente 18% dos pacientes com MAV's têm aneurismas associados. Os aneurismas nidais são parte integrante das MAV's e não requerem abordagem cirúrgica adicional. Por seu lado, os aneurismas pré-nidais devem ser tratados concomitantemente à ressecção cirúrgica, preferencialmente antes da oclusão das artérias pré-nidais principais, já que esta oclusão pode levar a um aumento da pressão e a uma consequente ruptura do aneurisma. Já os aneurismas nos vasos de drenagem venosa (pós-nidais) não necessitam de tratamento específico, já que a ressecção cirúrgica das MAV's, regra geral, resolve secundariamente este tipo de aneurismas distais à lesão.(14,48)

Abordagem cirúrgica

Cada lesão requer uma estratégia cirúrgica individualizada, que deve assentar em 4 pilares básicos comuns:

- Realização de uma craniotomia centrada no nidus e que englobe as artérias pré-nidais e as veias de drenagem;
- Desvascularização gradual da MAV por oclusão das artérias pré-nidais;
- Separação circunferencial da MAV, do parênquima adjacente;

- Divisão das veias de drenagem.(1,48)

A drenagem venosa superficial é frequentemente a chave para orientar a localização exacta do nidus, já que as artérias nidais apesar de proeminentes na angiografia não são frequentemente visíveis na superfície cerebral.

Idealmente a abordagem inicial deve permitir o acesso e oclusão das artérias pré-nidais principais de modo a reduzir o fluxo sanguíneo das MAV's. A oclusão pode ser feita por dissecação ou coagulação em artérias mais pequenas ou com clips hemostáticos em artérias de maior calibre. Deve-se minimizar a manipulação das veias de drenagem antes deste procedimento, apesar de poder ser difícil distinguir entre uma artéria e uma veia drenante arterializada.

O passo seguinte consiste na dissecação em espiral em volta do nidus, penetrando o parênquima, passo a passo, de forma a evitar uma dissecação assimétrica em termos de profundidade. Quando a MAV estiver completamente separada do parênquima adjacente e com as artérias ocluídas deverá ter somente fluxo venoso.

Finalmente, as veias deverão ser divididas o mais próximo possível de uma veia normal, para evitar uma eventual hiperémia oclusiva.(1,48)

Em doentes com epilepsia e MAV's do lobo temporal deve ser considerada a remoção da amígdala e do hipocampo após a ressecção da MAV para controlo das convulsões.

Neste momento é raramente utilizada, mas o tratamento com mais de um tempo cirúrgico pode ser utilizado em casos de MAV's grandes e complexas que requerem longo tempo cirúrgico ou cujas artérias nidais não possam ser alcançadas numa única tentativa.(48)

Adjuvantes intra-operatórios

Durante a cirurgia das MAV's pode ser realizada uma monitorização electrofisiológica, através de electroencefalografia, potenciais evocados somatossensoriais e no caso de lesões da fossa posterior, potenciais evocados auditivos do tronco cerebral.(48,50) Os potenciais evocados motores são evitados, salvo raras excepções, porque a contracção muscular é inconveniente durante a dissecação cirúrgica.(50) Para a localização das MAV's pequenas pode ser necessária navegação intra-operatória guiada por RMN, TC ou por angiografia. O controlo angiográfico intra-operatório pode ser usado para confirmar a ressecção completa do nidus e para excluir compromisso inadvertido de um vaso normal, sendo que em cerca de 15% dos casos o procedimento cirúrgico é alterado por resultados da angiografia.(48)

Complicações pós-cirúrgicas

Várias complicações estão associadas à cirurgia das MAV's, tais como défices neurológicos, convulsões, infecções, e hidrocefalia. No entanto, as duas principais complicações pós-cirúrgicas são hemorragia e edema cerebrais, principalmente na ressecção de MAV's de grandes dimensões. Dois mecanismos podem explicar a hemorragia e/ou edema pós cirúrgico: hiperémia oclusiva, ou síndrome de hiperperfusão. A hiperémia oclusiva resulta da oclusão do fluxo venoso adjacente à MAV com conseqüente hiperémia, hipoperfusão, isquemia e hemorragia ou edema dessa região. A síndrome de hiperperfusão é explicada por uma desregulação crónica do sistema arterial envolvente às MAV's com persistência vasodilatadora, levando a hiperémia, edema e hemorragia. Componentes de ambos os mecanismos podem estar presentes em qualquer pós-operatório. Para o tratamento destas

condições é necessário o controlo da pressão intracraniana, com administração de agentes osmóticos como o cloreto/acetato de sódio hipertónico, e controlo estrito da pressão arterial com a possibilidade de utilização de agentes beta-bloqueantes (esmolol e labetolol).(48,51,52)

Resultados

Desde 1986, oito séries publicaram resultados do tratamento cirúrgico das MAV's, de acordo com a morbilidade operatória correspondentes aos graus SM.(4,5,48,53–57)

Em 1994, Spetzler and Martin publicaram uma actualização das taxas de morbilidade cirúrgica num ano em 120 doentes: Grau I – 6%; Grau II – 17%; Grau III – 11%; Grau IV – 34% e Grau V – 42%.(54)

Em 1998, Schaller *et al* reportou as seguintes taxas de défices neurológicos permanentes em 150 doentes: Grau I – 3%; Grau II – 0; Grau III – 23%; Grau IV – 38%; Grau V – 50%.(57)

Em 2000, Hartmann *et al* numa série de 124 doentes contabilizou como taxas de morbilidade: Grau I – 8%; Grau II – 36%; Grau III – 32%; Grau IV – 65% e Grau V – 33%.(55)

A morbilidade reportada por Lawton *et al* em 300 doentes num estudo de 2010 foi de: Grau I – 9%; Grau II – 24%; Grau III – 30%; Grau IV – 31% e Grau V – 100%.(5)

Finalmente em 2011, segundo Heros *et al* a taxa de morbilidade em 578 doentes foi de: Grau I – 3%; Grau II – 7%; Grau III – 22%; Grau IV – 29% e Grau V – 67%.(56)

Na maioria destas séries não houve mortalidade associada com a ressecção das MAV's, sendo uma consequência rara da intervenção cirúrgica.(48)

Portanto, um prognóstico favorável pode ser esperado nas ressecções cirúrgicas de lesões de Grau I e II com prognóstico favorável em 80-100% e 76-100%,

respectivamente.(4,5,54–59) Nas lesões de Grau III bons resultados foram alcançados em 68-96% (4,5,54–59) e nas de Grau IV em 62-75% dos pacientes.(4,5,54,55,57,58) As lesões de Grau V mostraram bons resultados em 50-70% dos casos, com 14-25% de mau prognóstico.(5,54–57)

A ressecção completa das MAV's reduz os sintomas neurológicos focais, incluindo as convulsões.(1) Numa série de 102 doentes com MAV's inicialmente com convulsões, 83% encontravam-se assintomáticos dois anos após a cirurgia.(14)

EMBOLIZAÇÃO

O papel da embolização endovascular no tratamento das MAV's depende do plano global do tratamento destas lesões. Pode ser utilizada como: terapêutica primária curativa em pacientes cuidadosamente seleccionados; como adjuvante à ressecção cirúrgica ou à RC; como terapêutica-alvo para obliteração de fonte hemorrágica (ex: aneurisma pré-nidal); ou como terapêutica paliativa em MAV's incuráveis sintomáticas para atenuar a progressão e minimizar a sintomatologia já instalada.(14,60)

O maior determinante para a terapêutica endovascular é a localização das MAV's, principalmente a eloquência do tecido cerebral. Se a lesão se situar num tecido eloquente a embolização terá um papel terapêutico limitado devido ao risco de trombose.(61) Para verificar a possibilidade de realização deste procedimento deve também ser feita uma avaliação criteriosa da angioarquitetura da MAV, principalmente o número e tamanho das artérias aferentes ao nidus. A embolização será ideal em MAV's com artéria aferente única e de grande calibre e com múltiplas veias de drenagem.(60,61)

Normalmente as MAV's são sujeitas a uma sessão única de embolização seguida de ressecção cirúrgica, mas em MAV's de grandes dimensões ocasionalmente são feitas múltiplas sessões de embolização.(60)

Embolização adjuvante pré-cirúrgica

No tratamento das MAV's, a terapêutica endovascular é na maioria dos casos indicada como adjuvante pré-cirúrgico.

O objectivo da embolização é a diminuição do grau de dificuldade técnica e a morbilidade associada à ressecção cirúrgica, que permitirá alcançar uma ressecção completa e curativa da MAV.(60)

Uma embolização realizada com sucesso permite: reduzir o tamanho do nidus da MAV, diminuir o fluxo sanguíneo da lesão, ocluir as artérias pré-nidais profundas de difícil acesso cirúrgico, reduzir o risco hemorrágico intra-operatório, obliterar aneurismas associados e delinear o plano de ressecção cirúrgica.(14,60,62) Deve ser assegurado que o risco da embolização não excede o risco da cirurgia.(62)

A embolização pré-cirúrgica é frequentemente utilizada em MAV's de Grau III com artérias aferentes profundas, podendo também, em menor número, ser realizada no tratamento de lesões de Grau IV e V.(62)

Embora não existam estudos prospectivos randomizados para determinar o impacto da embolização pré-cirúrgica no prognóstico dos doentes com MAV's, vários estudos concluíram que a terapêutica endovascular leva a uma diminuição do tempo cirúrgico, da necessidade de transfusão, da morbilidade e da mortalidade.(62–64)

Embolização-alvo

Em doentes seleccionados com MAV's de Grau IV e V, pode ser feita embolização endovascular parcial alvo, para eliminação de fonte hemorrágica identificada.(60,62) Os aneurismas concomitantes às MAV's (intranidais, das artérias aferentes e das veias de drenagem) representam um importante factor de risco para hemorragia.(60) A exploração endovascular destes aneurismas representam uma estratégia para a sua embolização, e obliterando-o minimizar o risco hemorrágico.(60,62)

Embolização adjuvante pré-RC

O sucesso do tratamento radiocirúrgico das MAV's é inversamente proporcional ao tamanho do nidus. O objectivo da embolização é a diminuição do tamanho do nidus da MAV para dimensões que possibilitem a terapêutica com RC, tal como a obliteração de aneurismas e fistulas arteriovenosas associadas que são geralmente refractárias à terapêutica com RC.(60–62)

Na embolização pré-RC é necessária a utilização de um agente de embolização permanente, como N-butilcianoacrilato - NBCA, para evitar a recanalização de porções da MAV embolizadas não incluídas no campo radiocirúrgico.(60)

Como referido anteriormente, a história de embolização prévia à RC pode influenciar negativamente a taxa de obliteração completa das MAV's, sendo, no entanto, uma conclusão controversa e não transversal aos estudos.(37,40,45) Contudo, mesmo que esta técnica se associe a taxas de obliteração completa mais baixas, muitas lesões não poderiam ser candidatas a RC sem embolização prévia,

Blackburn *et al* e Gobin *et al* publicaram os resultados da sua experiência na utilização de embolização seguida de RC em MAV's de grandes dimensões, conseguindo taxas de obliteração completa de 65-81% dos pacientes.(65,66) A embolização adjuvante foi mais efectiva em MAV's com 4 a 6cm de diâmetro, sendo que em lesões com menos de 4cm não houve vantagem da combinação de RC e embolização em comparação com RC isolada. Henkes *et al* reportou taxas de obliteração completa em apenas 47% das MAV's tratadas com embolização seguidas de RC, possivelmente por grande parte das MAV's tratadas terem sido de alto grau.(67)

Embolização primária curativa

A embolização como tratamento primário associa-se a baixas taxas de obliteração das MAV's, conferindo protecção imediata, mas não duradoura do risco de hemorragia. Contudo, em MAV's pequenas, profundas, com número de artérias aferentes limitado (1 ou 2) e compartimento único, especialmente localizadas nos gânglios da base ou tálamo, a embolização permanente (com NBCA ou Onyx) revela-se uma opção de tratamento possível.(14,62,68) À medida que aumenta a dimensão e o número de artérias aferentes da MAV, a taxa de sucesso diminui e aumenta o risco de complicações.(61,62)

A cura completa de MAV's por embolização endovascular é possível em aproximadamente 20% das MAV's.(60–62,68) Vinuela *et al* e Yu *et al* publicaram taxas de cura de 9,7%-22% em MAV's pequenas sujeitas a embolização isolada. Nestes estudos a obliteração das MAV's durou entre 17-32 meses sem recorrências ou complicações.(69,70) A maioria dos estudos publicados precede a aplicação do Onyx como agente de embolização, sendo que as taxas de obliteração das MAV's se expectam maiores com a utilização deste agente de embolização. Para além de mais eficaz, o Onyx permite a realização mais segura da

embolização, devido a um maior controlo da distribuição do material embólico.(60,62) Katsaridis *et al* identificou uma taxa de oclusão completa em 27,7% e quase completa em 17,8% dos 101 doentes com MAV's tratados com Onyx.(71) Similarmente, mas com uma série de apenas 16 doentes, Maimon *et al* obteve taxas de cura em 55% dos doentes tratados com embolização endovascular com Onyx.(72)

Embolização paliativa

Algumas MAV's de grandes dimensões estão associadas a défices neurológicos progressivos, deterioração cognitiva ou cefaleias persistentes, como resultado do fenómeno de roubo vascular. Apesar de ao tratamento parcial das MAV's por embolização estar associado maior risco hemorrágico, esta pode ser utilizada como terapêutica paliativa para reduzir a severidade do shunt arteriovenoso e melhorar a pressão de perfusão do parênquima cerebral funcional.(60) Este tratamento pode também ser utilizado em epilepsia resistente a tratamento médico. As séries reportadas incluem um número reduzido de doentes sujeitos a terapêutica endovascular paliativa.(62) Rosenkranz *et al* reportou a resolução dos efeitos de shunt e hipertensão intracraniana secundária a MAV's inoperáveis em apenas 2 doentes.(73)

Complicações

As complicações durante o procedimento endovascular podem ser dramáticas e requerer colaboração interdisciplinar.(62) A incidência de complicações varia entre 3-25% (60,62,66,74,75), com taxas de mortalidade e morbilidade permanente associadas de 0-3,7% e 1,6-13%, respectivamente.(60,62,66,68,74,75) Uma das complicações mais temidas, durante ou após a embolização das MAV's, é a hemorragia intracraniana, devendo, nestes casos, ser

administrada protamina o mais rapidamente possível, para reverter a heparina utilizada no procedimento.(62) As taxas de hemorragia por complicação de embolização encontram-se entre 2 a 4,7%. As causas possíveis mais frequentes são: perfuração de um vaso pelo microcatéter; obstrução do fluxo venoso por material embólico ou por trombose; síndrome de hiperperfusão. Se ocorrer para o espaço ventricular pode causar hidrocefalia, que requer inserção de cateter de drenagem ventricular, que pode também ser usado para monitorizar a pressão intracraniana. Podem também ocorrer complicações isquêmicas como consequência de tromboembolismo e refluxo de material embólico para vasos cerebrais normais.(60,62)

DECISÃO TERAPÊUTICA

As MAV's cerebrais representam um desafio para os clínicos de modo a recomendar o melhor tratamento para os doentes. Não existem normas ou protocolos de decisão terapêutica consensuais, já que os dados clínicos são ainda escassos devido à baixa prevalência e incidência deste tipo de lesões.(1,24) A questão torna-se mais relevante em lesões assintomáticas, cuja vantagem da intervenção invasiva é menos consensual, em comparação com MAV's com ruptura. Isto porque há evidência(23) de que a história natural da lesão pode estar associada a taxas de hemorragia mais baixas do que o inicialmente expectado (~1% ao ano), podendo não justificar a intervenção invasiva, sendo que o risco de lesão pós-erradicação invasiva é de 5-15%.(14) Neste sentido foi criado o ensaio ARUBA para verificar qual a melhor atitude terapêutica no caso de MAV's assintomáticas

ARUBA

O estudo ARUBA (A Randomized trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations) é um estudo randomizado prospectivo e multicêntrico que foi criado com o intuito de esclarecer se o tratamento das MAV's sem ruptura conduz a um melhor prognóstico a longo prazo, comparativamente com a história natural da doença.

Trata-se do primeiro estudo que comparou a intervenção terapêutica invasiva imediata com o tratamento médico sintomático isolado em MAV's sem ruptura e com condições para erradicação atempada. Nos casos de tratamento médico exclusivo, a intervenção invasiva foi deferida até que ocorresse hemorragia.(24,76)

Tendo em conta a literatura existente, uma taxa anual de hemorragia de aproximadamente 4% e estimando os baixos riscos da intervenção terapêutica, permitia-se assumir que o estudo estaria concluído em 5 anos, provando a hipótese de que existe benefício da intervenção invasiva das MAV's sem ruptura.(77)

O ensaio iniciou-se em Maio de 2007, com a cooperação de 39 centros, que randomizaram a totalidade dos 61% de doentes elegíveis para este ensaio, prevendo-se o final do programa em 2018. Contudo em Abril de 2013, com 226 doentes randomizados, com uma média de observação de 3,3 anos, foi recomendada a descontinuação da fase de randomização após uma análise interina planeada ter revelado uma superioridade no tratamento conservador sintomático, em detrimento de uma terapêutica mais invasiva. Foi também recomendada a continuação da observação dos pacientes, para verificar se a disparidade persistiria. A amostra considerada incluiu um viés tendencioso importante, em comparação com outras séries populacionais, porque apresentava uma maior proporção de MAV's pequenas e de graus SM mais baixos. A disparidade de resultados a favor de uma terapêutica conservadora mostrou um aumento de risco até 5x maior no caso da terapêutica invasiva, grande o suficiente para

serem necessários 12-30 anos para que os resultados de ambas as possibilidades terapêuticas se cruzarem.

A observação dos 226 doentes acabou por também ser descontinuada, sendo que os objectivos de avaliar o risco hemorrágico de longo-termo e o grau de melhoria clínica após complicações durante a intervenção continuam insatisfeitos.

O estudo revelou-se bastante limitado nas conclusões que inicialmente se esperavam obter, esperando-se que possa ser um ponto de partida para estudos futuros.(77)

CONCLUSÃO

O tratamento definitivo das MAV's tem como objectivo controlar a sintomatologia e preservar ou maximizar o estado funcional do doente através da obliteração completa do nidus da MAV. Uma vez indicada a intervenção terapêutica, os benefícios e riscos do tratamento deverão ser balanceados em cada procedimento individual. O planeamento do tratamento deve seleccionar uma ou mais opções de tratamento com os melhores resultados para o paciente de acordo com factores individuais do doente e características específicas da MAV.

O tratamento de MAV's sem ruptura é controverso. Enquanto alguns estudos indicam benefício na intervenção terapêutica, outros defendem um tratamento conservador. Nestes casos o tratamento deve ser ponderado em doentes mais jovens (já que têm um maior risco de hemorragia ao longo dos anos), em MAV's de maior volume e de score mais elevado.

A cirurgia com ressecção total das MAV's leva a uma redução imediata do risco hemorrágico e pode levar à redução de défices neurológicos, sendo que em pacientes com lesões de pequenas dimensões em localizações não-eloquentes tem mostrado excelentes resultados. Desta forma, continua a ser a escolha-padrão na maioria das MAV's.

A RC é um método minimamente invasivo capaz de obliterar completamente a MAV, eliminando o risco hemorrágico futuro. Segundo a experiência de diversas instituições, o tratamento radiocirúrgico das MAV's sem ruptura parece ter um perfil de risco-benefício favorável com uma taxa de hemorragia pós-RC razoavelmente baixa (1,6%), um baixo risco de défices neurológicos permanentes (2%) e uma percentagem alta de reversão de sintomas não hemorrágicos. É assim uma opção terapêutica menos invasiva que pode substituir o tratamento cirúrgico de MAV's em pacientes que recusam a cirurgia ou que não reúnem condições médicas para uma intervenção cirúrgica

A embolização endovascular está associada a baixas taxas de obliteração das MAV's. Contudo, em MAV's pequenas, profundas, com uma ou duas artérias pré-nidais e especialmente localizadas nos gânglios da base, revela-se uma opção terapêutica com protecção imediata, mas não permanente, do risco de hemorragia.

Em doentes cujo benefício do tratamento se sobrepõe ao risco, as recomendações terapêuticas actuais preconizam que ressecção cirúrgica deve ser considerada a terapêutica de primeira linha em MAV's de Grau I e II, a não ser que as características individuais do paciente não permitam a realização da cirurgia. Nas lesões de Grau III é recomendada embolização seguida de cirurgia nas Grau IIIA e RC nas lesões de Grau IIIB. O tratamento das MAV's de Grau IV e V necessita de uma avaliação e ponderação caso a caso, sendo que na maioria é efectuada terapêutica multimodal ou tratamento conservador.

O tratamento multimodal é seleccionado após falha terapêutica ou como parte de um plano terapêutico faseado, em que as vantagens de cada modalidade terapêutica são combinadas para maximizar o sucesso terapêutico.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Marcos Barbosa agradeço a disponibilidade, o conhecimento transmitido e a orientação dada na realização deste Artigo de Revisão.

Ao Dr. José Pedro Lavrador agradeço todo o apoio dado durante a elaboração deste trabalho, em termos de transmissão de conhecimentos teóricos, tal como ajuda no planeamento, organização e construção do artigo.

À minha família e amigos agradeço o suporte dado ao longo de todo o percurso académico, com especial ênfase a todos aqueles que directa ou indirectamente me auxiliaram na realização deste artigo.

LISTA DE ACRÓNIMOS

MAV- Malformação arteriovenosa cerebral

TC - Tomografia Computorizada

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

SM - Spetzler-Martin

SMM - Spetzler-Martin modificada

RBAS - Escala de MAV baseada na radiocirurgia

RC - Radiocirurgia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farhat HI. Cerebral arteriovenous malformations. *Dis Mon* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Oct [cited 2014 Dec 26];57(10):625–37.
2. Laakso A, Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Jan [cited 2014 Dec 26];23(1):1–6.
3. Novakovic RL, Lazzaro M a, Castonguay a C, Zaidat OO. The Diagnosis and Management of Brain Arteriovenous Malformations. *Neurol Clin* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Dec 26];31(3):749–63.
4. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* [Internet]. 1986 Oct [cited 2015 Jan 2];65(4):476–83.
5. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery* [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 Jan 2];66(4):702–13; discussion 713.
6. Weerakkody R a, Trivedi R, Santarius T, Kirollos RW. Arteriovenous malformations. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 26];23(5):494–8.
7. ApSimon HT, Reef H, Phadke R V, Popovic EA. A population-based study of brain arteriovenous malformation: long-term treatment outcomes. *Stroke* [Internet]. 2002 Dec [cited 2015 Jan 3];33(12):2794–800.

8. Da Costa L, Wallace MC, Ter Brugge KG, O’Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 14];40(1):100–5.
9. 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* [Internet]. 1990 Sep [cited 2014 Dec 29];73(3):387–91.
10. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw A V, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* [Internet]. 2006 May 9 [cited 2014 Dec 29];66(9):1350–5.
11. Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, O’Fallon WM. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* [Internet]. 1996 Apr [cited 2015 Jan 2];46(4):949–52.
12. Van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJE, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2011 Nov 9 [cited 2015 Jan 2];306(18):2011–9.
13. Mossa-Basha M, Chen J, Gandhi D. Imaging of cerebral arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jan 4];23(1):27–42.
14. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Fischer LE, Garrett MC, Otten ML, et al. Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Dec 26];23(4):376–86.

15. Piepgras DG, Sundt TM, Ragoowansi AT, Stevens L. Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* [Internet]. 1993 Jan [cited 2015 Jan 2];78(1):5–11.
16. Surgery N. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. 2013;118(February):437–43.
17. Hernesniemi J a, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Dec 26];63(5):823–9; discussion 829–31.
18. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* [Internet]. 2007 Nov [cited 2014 Dec 14];107(5):965–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977268>
19. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Sciacca RR, Hartmann A, Schumacher HC, et al. Concurrent arterial aneurysms in brain arteriovenous malformations with haemorrhagic presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2002 Sep [cited 2015 Jan 2];73(3):294–8.
20. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke* [Internet]. 2002 Apr [cited 2015 Jan 2];33(4):920–4.
21. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with

clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery* [Internet]. 1995 Nov [cited 2015 Jan 2];37(5):856–60; discussion 860–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8559332>

22. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2014 Nov 19];13(4):393–404.

23. Kim H, McCulloch CE, Johnston SC, Lawton MT, Sidney S, Young WL. Comparison of 2 approaches for determining the natural history risk of brain arteriovenous malformation rupture. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2010 Jun 15 [cited 2015 Jan 2];171(12):1317–22.

24. Mohr JP, Kejda-Scharler J, Pile-Spellman J. Diagnosis and treatment of arteriovenous malformations. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Dec 26];13(2):324.

25. Ross J, R AS. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults (Review). 2010;(7).

26. Lawton MT, Du R, Tran MN, Achrol AS, McCulloch CE, Johnston SC, et al. Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* [Internet]. 2005 Mar [cited 2015 Jan 2];56(3):485–93; discussion 485–93.

27. Barr JC, Ogilvy CS. Selection of Treatment Modalities or Observation of Arteriovenous Malformations. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Jan [cited 2014 Dec 26];23(1):63–75.

28. Fleetwood IG, Marcellus ML, Levy RP, Marks MP, Steinberg GK. Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: natural history. *J Neurosurg* [Internet]. 2003 Apr [cited 2015 Jan 2];98(4):747–50.
29. Kiran NAS, Kale SS, Kasliwal MK, Vaishya S, Gupta A, Singh Sharma M, et al. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations of basal ganglia, thalamus and brainstem--a retrospective study comparing the results with that for AVMs at other intracranial locations. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Dec 14];151(12):1575–82.
30. 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* [Internet]. 1992 Jun [cited 2015 Jan 2];76(6):918–23.
31. Chen CC, Chapman P, Petit J, Loeffler J. Proton radiosurgery in neurosurgery. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 Jan 2];23(6):E5.
32. Nataf F, Ghossoub M, Schlienger M, Moussa R, Meder J-F, Roux F-X. Bleeding after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* [Internet]. 2004 Aug [cited 2015 Jan 2];55(2):298–305; discussion 305–6.
33. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Dec 14];115(1):78–88.
34. Brown RD. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* [Internet]. 2000 Apr [cited 2015 Jan 3];46(4):1024.

35. Cao Y, Wang R, Yang L, Bai Q, Wang S, Zhao J. Bipolar electrocoagulation on cortex after AVMs lesionectomy for seizure control. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jan 3];38(1):48–53.
36. See a P, Raza S, Tamargo RJ, Lim M. Stereotactic Radiosurgery of Cranial Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Jan [cited 2014 Dec 26];23(1):133–46.
37. In R, Treatment THE, Cerebral OF. *RADIOCIRURGIA No Tratamento de Malformações Arteriovenosas Cerebrais*. 2010;
38. Friedman W a. Stereotactic Radiosurgery of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Oct [cited 2014 Dec 26];24(4):562–74.
39. Silander H, Pellettieri L, Enblad P, Montelius A, Grusell E, Vallhagen-Dahlgren C, et al. Fractionated, stereotactic proton beam treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2004 Feb [cited 2015 Jan 7];109(2):85–90.
40. Sun DQ, Carson K a., Raza SM, Batra S, Kleinberg LR, Lim M, et al. The radiosurgical treatment of arteriovenous malformations: Obliteration, morbidities, and performance status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2014 Dec 26];80(2):354–61.
41. Fokas E, Henzel M, Wittig a, Grund S, Engenhart-Cabillic R. Stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: Long-term follow-up in 164 patients of a single institution. *J Neurol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Dec 26];260(8):2156–62.

42. Wegner RE, Oysul K, Pollock BE, Sirin S, Kondziolka D, Niranjan A, et al. A modified radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale and its correlation with outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2015 Jan 7];79(4):1147–50.
43. Surgery N. Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations. 2013;118(May):958–66.
44. Parkhutik V, Lago A, Tembl JJ, Vázquez JF, Aparici F, Mainar E, et al. Postradiosurgery hemorrhage rates of arteriovenous malformations of the brain: Influencing factors and evolution with time. *Stroke* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Dec 26];43(5):1247–52.
45. Starke RM, Yen C-P, Ding D, Sheehan JP. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. *J Neurosurg* [Internet]. 2013;119(4):981–7.
46. Lecavalier-Barsoum M, Roy D, Doucet R, Fortin B, Lambert C, Moumdjian R, et al. Long-term results of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2013;40(2):182–6.
47. Parkhutik V, Lago A, Aparici F, Vazquez JF, Tembl JJ, Guillen L, et al. Late clinical and radiological complications of stereotactical radiosurgery of arteriovenous malformations of the brain. *Neuroradiology* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Dec 26];55(4):405–12.
48. Pradilla G, Coon AL, Huang J, Tamargo RJ. Surgical treatment of cranial arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Jan [cited 2014 Dec 9];23(1):105–22.

49. Lawton MT. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* [Internet]. 2003 Apr [cited 2015 Jan 11];52(4):740–8; discussion 748–9.
50. Gabarrós A, Young WL, McDermott MW, Lawton MT. Language and motor mapping during resection of brain arteriovenous malformations: Indications, feasibility, and utility. *Neurosurgery* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Dec 26];68(3):744–52.
51. Zacharia BE, Bruce S, Appelboom G, Connolly ES. Occlusive Hyperemia Versus Normal Perfusion Pressure Breakthrough after Treatment of Cranial Arteriovenous Malformations. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Jan [cited 2014 Dec 26];23(1):147–51.
52. Miller C, Mirski M. Anesthesia Considerations and Intraoperative Monitoring During Surgery for Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Jan [cited 2014 Dec 26];23(1):153–64.
53. Davidson AS, Morgan MK. How safe is arteriovenous malformation surgery? A prospective, observational study of surgery as first-line treatment for brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Jan 11];66(3):498–504; discussion 504–5.
54. Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* [Internet]. 1994 Jan [cited 2015 Jan 11];34(1):2–6; discussion 6–7.

55. Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciacca RR, Stein BM, et al. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke* [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 Jan 11];31(10):2361–4.
56. Heros RC, Korosue K, Diebold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* [Internet]. 1990 Apr [cited 2015 Jan 11];26(4):570–7; discussion 577–8.
57. Schaller C, Schramm J, Haun D. Significance of factors contributing to surgical complications and to late outcome after elective surgery of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1998 Oct [cited 2015 Jan 11];65(4):547–54.
58. Thapa A, Chandra PS, Sinha S, Gupta A, Singh M, Suri A, et al. Surgical interventions in intracranial arteriovenous malformations : Indications and outcome analysis in a changing scenario. 2010;
59. Danaila L. Microsurgical treatment of the interhemispheric arteriovenous malformations. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2012;107(6):701–14.
60. Kalani MYS, Albuquerque FC, Fiorella D, McDougall CG. Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Nov [cited 2014 Dec 26];23(4):605 – +.
61. Radvany MG, Gregg L. Endovascular Treatment of Cranial Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Jan [cited 2014 Dec 26];23(1):123–31.

62. Strozyk D, Nogueira RG, Lavine SD. Endovascular Treatment of Intracranial Arteriovenous Malformation. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Oct [cited 2014 Dec 26];20(4):399–418.
63. 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* [Internet]. 1993 Jan [cited 2015 Jan 12];78(1):60–9.
64. DeMeritt JS, Pile-Spellman J, Mast H, Moohan N, Lu DC, Young WL, et al. Outcome analysis of preoperative embolization with N-butyl cyanoacrylate in cerebral arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 1995 Oct [cited 2015 Jan 12];16(9):1801–7.
65. Blackburn SL, Ashley WW, Rich KM, Simpson JR, Drzymala RE, Ray WZ, et al. Combined endovascular embolization and stereotactic radiosurgery in the treatment of large arteriovenous malformations. *J Neurosurg* [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Jan 12];114(6):1758–67.
66. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* [Internet]. 1996 Jul [cited 2015 Jan 12];85(1):19–28.
67. Henkes H, Nahser HC, Berg-Dammer E, Weber W, Lange S, Kühne D. Endovascular therapy of brain AVMs prior to radiosurgery. *Neurol Res* [Internet]. 1998 Sep [cited 2015 Jan 12];20(6):479–92.

68. Krings T, Hans FJ, Geibprasert S, Terbrugge K. Partial “targeted” embolisation of brain arteriovenous malformations. *Eur Radiol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Dec 26];20(11):2723–31.
69. Vinuela F, Duckwiler G, Guglielmi G. Contribution of interventional neuroradiology in the therapeutic management of brain arteriovenous malformations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. Jan [cited 2015 Jan 12];6(4):268–71.
70. Yu SCH, Chan MSY, Lam JMK, Tam PHT, Poon WS. Complete obliteration of intracranial arteriovenous malformation with endovascular cyanoacrylate embolization: initial success and rate of permanent cure. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2015 Jan 12];25(7):1139–43.
71. Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. *Neuroradiology* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Jan 12];50(7):589–97.
72. Maimon S, Strauss I, Frolov V, Margalit N, Ram Z. Brain arteriovenous malformation treatment using a combination of Onyx and a new detachable tip microcatheter, SONIC: short-term results. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Jan 12];31(5):947–54.
73. Rosenkranz M, Regelsberger J, Zeumer H, Grzyska U. Management of cerebral arteriovenous malformations associated with symptomatic congestive intracranial hypertension. *Eur Neurol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Jan 12];59(1-2):62–6.

74. Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, Sciacca RR, Faulstich A, Mohr JP, et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke* [Internet]. 2002 Jul [cited 2015 Jan 13];33(7):1816–20.
75. Renieri L, Consoli A, Scarpini G, Grazzini G, Nappini S, Mangiafico S. Double arterial catheterization technique for embolization of brain arteriovenous malformations with onyx. *Neurosurgery* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jan 13];72(1):92–8; discussion 98.
76. Mohr JP, Moskowitz AJ, Stapf C, Hartmann A, Lord K, Marshall SM, et al. The ARUBA trial: current status, future hopes. *Stroke* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Nov 21];41(8):e537–40.
77. Mohr JP, Hartmann A, Kim H, Pile-Spellman J, Stapf C. Viewpoints on the ARUBA Trial. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2014 Dec 26 [cited 2014 Dec 29];